

**KONTINUIERLICHE , NICHT INVASIVE ÜBERWACHUNG
DER ATMUNG BEI ERWACHSENEN
VALIDIERUNG DER TRANSKUTANEN IM VERGLEICH
ZUR ENDEXPIRATORISCHEN MESSMETHODE**

JÖRG - ELMAR SCHNEIDER

1987

Disbui. München

1988



Digitized by Google
Digitized by Google
Digitized by Google
Digitized by Google



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554827_0096

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Peter)
Bereich Poliklinik
(Leiter: Prof. Dr. med. A. Doenicke)

KONTINUIERLICHE, NICHT INVASIVE ÜBERWACHUNG DER ATMUNG BEI
ERWACHSENEN

VALIDIERUNG DER TRANSKUTANEN IM VERGLEICH ZUR
ENDEXPIRATORISCHEN MESSMETHODE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Jörg-Elmer Schneider

BUS

Starnberg

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Peter

Prof. Dr. med. G. ten Bruggencate

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dipl. Ing. G. Juhl

Dekan: Prof Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. März 1988

Meinen Eltern gewidmet,

die mir mein Studium,
durch ihre Hilfe und ihren Zuspruch
erst ermöglicht haben.

GLIEDERUNG

=====

I) EINLEITUNG

- 1) Die unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der Blutgase

II) PROBLEMSTELLUNG

III) KONTINUIERLICHE, NICHT INVASIVE MESSMETHODEN

- 1) Die transkutane Gewebspartialdruckmessung von Sauerstoff und Kohlendioxyd
 - a) Physiologische Grundlagen der Methode
 - b) Transkutane Meßmethode
 - c) Verwendetes Meßgerät
- 2) Die Messung endexpiratorischer Konzentrationen von Sauerstoff und Kohlendioxyd
 - a) Physiologische Voraussetzungen
 - b) Geräte und Sensoren

IV) VERSUCHSKOMPONENTEN UND MATERIALBEARBEITUNG

- 1) Die pharmakologischen Vorgaben
 - a) Allgemeine Anwendungsbereiche der Benzodiazepine
 - b) Verwendete Benzodiazepinderivate
 - c) Atemdepression bei Benzodiazepinen
- 2) Der Versuchsaufbau und die organisatorische Durchführung
 - a) Studiendesign als Probandenstudie
 - b) Tägliche Versuchsvorbereitung
 - c) Gliederung des Versuchsablaufs
- 3) Die Computer-gestützte Datenverarbeitung
 - a) Dateneingabe
 - b) Plausibilitätsprüfung
 - c) Datenkorrektur und -komprimierung

V) ERGEBNISSE

1) Die unveränderten Primärdaten

- a) Einzelbetrachtungen
- b) Driftdarstellung

2) Die Komprimierung der Daten

3) Die Gruppenvergleiche

- a) Ausgangslage
- b) Methodentypischer Abtand
- c) Korrelation

4) Die Provokationstests

- a) Wertetabellen
- b) Provokations-Antwortkurven

5) Die statistischen Vergleiche

VI) DISKUSSION

1) Die Hautmeßstelle

- a) Lokalisation
- b) Meßqualität

2) Der indirekte Meßcharakter

3) Die CO₂-Stimulation

- a) CO₂-Antwortkurve
- b) Provokations-Antwortkurve

VII) ZUSAMMENFASSUNG

VIII) ANHANG

IX) LITERATURVERZEICHNIS

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1) EINLEITUNG

1) Die unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der Blutgase

Im Stoffwechsel jeder Körperzelle wird Sauerstoff (O_2) verbraucht und fällt Kohlendioxyd (CO_2) als Abbauprodukt an. Die Zentren dieser energieliefernden Prozesse sind die intrazellulären Mitochondrien.

Direkte Messungen der jeweiligen O_2 -Versorgung und CO_2 -Entsorgung sind auf diesem subzellulären Niveau natürlich nicht möglich. Der unmittelbarste Zugang zur Klärung der aktuellen Versorgungssituation besteht in der Blutgasanalyse.

Durch Beeinflussung von Atmung und Kreislauf einerseits und die Erfolgskontrolle durch Bestimmung der Gaspartialdrucke andererseits, steht dem Anästhesisten und Intensivmediziner ein "feed back"-Mechanismus zur Verfügung, der es ihm ermöglicht auf Störungen der Homöostase adequat zu reagieren.

Die Blutgasanalyse erfolgt in der Regel nach arterieller Punktion (A. radialis, A. femoralis) oder aus arteriellisiertem Kapillarblut. Die endgültige Bestimmung im Labor kann dann nach der Van Slyke- (63) oder Astrup-Methode (76), oder auf polarographischem Weg (9) vorgenommen werden. Die Hauptnachteile sind erstens die Verzögerung und die Gefahr der Verfälschung auf dem Transport vom Patienten zum Labor, aber vor allem der punktuelle Charakter dieser Methode:

GEISLER (27) fand bei Lungengesunden Tagesschwankungen des arteriellen Sauerstoffdrucks zwischen 6 - 10, im Extremfall bis 20 Torr und mehr. Laut REINEKE (66) ist der Sauerstoffpartialdruck sowohl beim spontan atmenden, als auch beim beatmeten Patienten großen Schwankungen unterworfen und "eine punktuelle Einzelanalyse kann diesem Umstand nicht Rechnung tragen".

Um daher zu einer kontinuierlichen Messung zu gelangen, wurden Katheter-Elektroden entwickelt, die intravasal platziert wurden und weiterhin die blutige Meßmethode fortsetzten (37).

Offensichtlicher Nachteil dabei ist die Belastung und die Infektions- und Thrombosegefährdung des Patienten. Außerdem verursacht die Kanülierung sowohl einer Arterie, als auch einer Vene und die notwendige Heparinisierung des Patienten einen großen technischen Aufwand (66).

Einen anderen Ansatz zur Verwirklichung kontinuierlicher Verlaufsbeobachtungen stellen die transkutanen Meßmethoden dar. Ihr hervorstechendstes Merkmal ist der nicht invasive, schonende Meßcharakter.

Die Sauerstoffmessung erfolgt dabei mit einer modifizierten Elektrode nach CLARK (9) und den von HUCH und LÜBBERS (38, 39, 40) entwickelten Meßprinzipien.

Für die CO₂-Messung existieren Sensoren, die nach dem Prinzip der spektrometrischen Messung der Infrarotabsorption von CO₂ arbeiten (30, 52) und elektrochemische Meßfühler, die das CO₂ durch die pH-Veränderung bestimmen (36, 75).

Eine ebenfalls nicht invasive Möglichkeit zur kontinuierlichen Atemgasüberwachung stellt die Oxy- und Capnographie dar (48, 49, 77).

Gemessen wird bei dieser Methode der O₂- und CO₂-Gehalt der Expirationsluft. Im Vergleich mit den Inspirationskonzentrationen lassen sich die gewünschten Blutgaswerte berechnen.

Mit diesen kontinuierlichen, nicht invasiven Meßmethoden ist die lückenlose Überwachung der Atmung möglich, ohne erhebliche Belastung des Patienten und ohne vermehrten Aufwand im Stations- und Laborbetrieb. Sie bieten jederzeit verfügbare Kontrolldaten. Die blutig gewonnenen Werte sind dagegen nur punktuelle Daten, die zum Zeitpunkt ihrer Analyse schon überholt sind.

Von den genannten, kontinuierlichen "screening"-Methoden hat sich aber bisher nur die transkutane Messung der Atemgaspartialdrucke in der Neonatologie (16, 39) und in der Pädiatrie (19) einen festen Platz erobern können. Für die Überwachung bei Erwachsenen konnte sie sich noch nicht durchsetzen.

II) Problemstellung

Anhand von Experimental-Narkosen bei freiwilligen, männlichen Probanden soll überprüft werden, ob die dabei auftretenden Veränderungen der Atemgase sich auch bei Erwachsenen mit der transkutanen (tc) Meßmethode in verlässlicher Weise kontrollieren und dokumentieren lassen.

Als Referenzmethode soll die endexpiratorische (ex) Messung der Atemgase (Oxy-, Capnographie) eingesetzt werden, die eine alternative Möglichkeit zur kontinuierlichen, nicht invasiven Atemüberwachung darstellt.

Als bestimmende Komponenten unserer Experimente sind die folgenden zu nennen:

1. Am Modell soll überprüft werden,
 - die Wirkung potenter Benzodiazepine auf die Atmung,
 - die Kompensierung dieser Nebenwirkung durch einen Benzodiazepin-Antagonisten,
 - die Stimulierbarkeit der Atmung während der einzelnen Versuchsphasen.
2. Als Ziele sind angestrebt,
 - die Möglichkeit einer kontinuierlichen, nicht-invasiven Überwachung und Dokumentation durch die tc-Meßmethode,
 - in der Bewertung die Feststellung und Eliminierung von Fehlerquellen.



III) KONTINUIERLICHE, NICHT INVASIVE MESSMETHODEN

1) Die transkutane Gewebepartialdruckmessung für Sauerstoff und Kohlendioxyd

a) Physiologische Grundlagen der Methode

Die Diffusion von O_2 und CO_2 erfolgt von den Kapillarschlingen des "stratum papillare" zur Hautoberfläche. Dabei werden Strukturen durchdrungen, die maßgeblichen Einfluß auf die transkutane (tc) Messung haben:

In den noch stoffwechselaktiven Bereichen der Epidermis (stratum basale, stratum spinosum) wird dabei O_2 verbraucht und CO_2 angereichert.

Darüber hinaus haben sich äußere Schichten der Epidermis (stratum conjunctum, stratum granulosum) als physiologische Diffusionshindernisse erwiesen (40).

Die Existenz eines transkutanen Gasaustauschs ist schon seit den Versuchen GERLACHS (28) von 1851 bekannt. Im Jahr 1951 berichteten dann BAUMBERGER und GODDFRIEND (4) über die Möglichkeit, vom Sauerstoffpartialdruck der Haut auf den intraarteriellen pO_2 rückzuschließen. Sie konnten zeigen, daß die Sauerstoffdiffusion durch die intakte Haut prinzipiell für eine Messung ausreicht, in ihrem Versuch allerdings nach einer Latenzzeit von bis zu 60 Minuten.

Unter normalen Bedingungen führt der Versuch einer kontinuierlichen, nicht invasiven tc-Bestimmung der Atemgase auf der Hautoberfläche zu keinen verwertbaren Daten. Bei 27 Grad Raumtemperatur lag der von EVANS und NAYLOR (22) am Unterarm gemessene O_2 -Druck bei 0,85 mm Hg (Hauttemperatur unter der Elektrode 34,5 C). Selbst bei 100 % reiner Sauerstoffatmung sahen sie nur in wenigen Fällen einen geringen Anstieg von pO_2 auf der Hautoberfläche. Ebenso fand SCHACHTER (72) auch bei tc-Messungen von Kohlendioxyd mit einer unbeheizten Elektrode nur eine ungenügende Übereinstimmung (Korrelationskoeffizient $r=0,55$) mit intraarteriellen Werten.

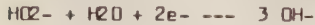
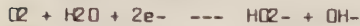
Erst eine Manipulation der Meßstelle durch eine iatrogene Hyperämie des ausgewählten Hautareals läßt eine transkutane Messung zu.

Zur Hyperämisierung verwendete HUCH (40) versuchsweise Nikotinsäureester (Finalgon (R)). Besser eignet sich aber eine dosierbare Wärmeapplikation, die kontinuierlich und gleichförmig erhalten werden kann. Das ist am ehesten durch eine elektrische Beheizung möglich, wie sie zum Beispiel durch EBERHARD et al. (16) vorgeschlagen wurde. Diese Wärme führt zu einer maximalen Gefäßdilatation, wodurch es zu einer "Arterialisierung" der Meßstelle kommt. Dadurch wird die transkutane Messung proportional abhängig von den arteriellen Gaspartialdrücken (PaO_2 , $PaCO_2$) und mögliche Meßfehler durch Veränderungen der lokalen Hautdurchblutung werden vermieden.

b) Transkutane Meßmethode

Die Sauerstoffmessung wird mit einer modifizierten, polarographischen Elektrode nach CLARK (9) durchgeführt. Diese Elektrode ist mit einer sauerstoffdurchlässigen Membran überzogen und enthält einen Vorrat an Phosphatpuffer und Kaliumchlorid.

An der Kathode (Polarisierungsspannung 630 mV) erfolgt eine Reduktion des in die Meßkammer diffundierten Sauerstoffs zu H_2O entsprechend der folgenden Gleichungen:

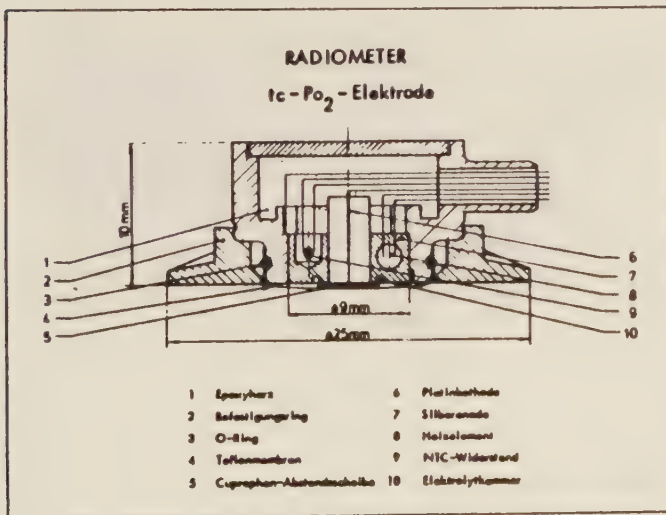


Der so zwischen Anode und Kathode gemessene Reduktionsstrom ist abhängig von der Menge des nachdiffundierten Sauerstoffs.

Bei dieser Messung wird Sauerstoff verbraucht.

Die Hyperämie, die eine Voraussetzung für die Messung ist, wird durch die Beheizung der Elektrode herbeigeführt, wobei die vorgewählte Temperatur über einen Meßfühler in der Elektrode geregelt und konstant gehalten wird.

Die Clark-Elektrode:



(Abbildung 1)

Die Kohlendioxidmessung wird mit einer modifizierten Elektrode nach SEVERINGHAUS (75) durchgeführt. Bei dieser Elektrode sind die Kontakte mit einer dünnen Elektrolytschicht, die Bikarbonat enthält, bedeckt und von einer kohlendioxiddurchlässigen Membran abgeschlossen. In die Elektrolytschicht diffundiert CO_2 hinein und verändert dadurch den pH-Wert dieser Lösung.

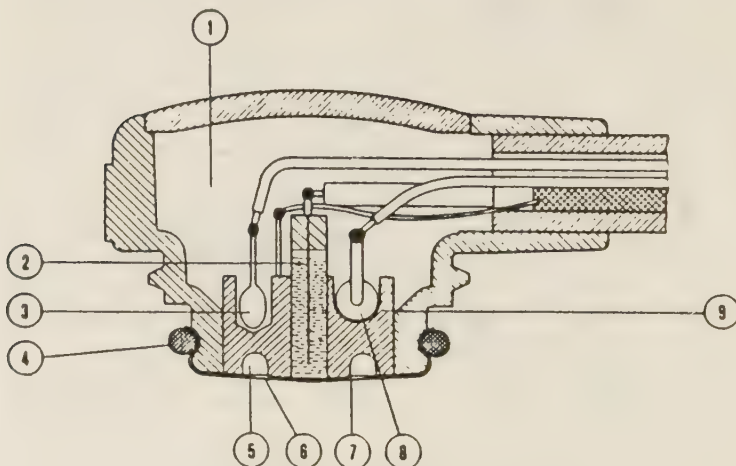
Der eigentliche Meßparameter ist die pH-Veränderung und die dadurch veränderte elektrische Leitfähigkeit. Die Berechnung des pCO_2 -Werts aus dem pH-Wert erfolgt entsprechend der Gleichung von Henderson und Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{a \cdot \text{pCO}_2}$$

Diese Messung führt zu keinem Verbrauch von CO_2 .

Auch hier wird wieder durch konstante Beheizung der Elektrode eine Hyperämisierung der Hautmeßstelle herbeigeführt.

Die Severinghaus-Elektrode:



(Abbildung 2)

Zeichenerklärung

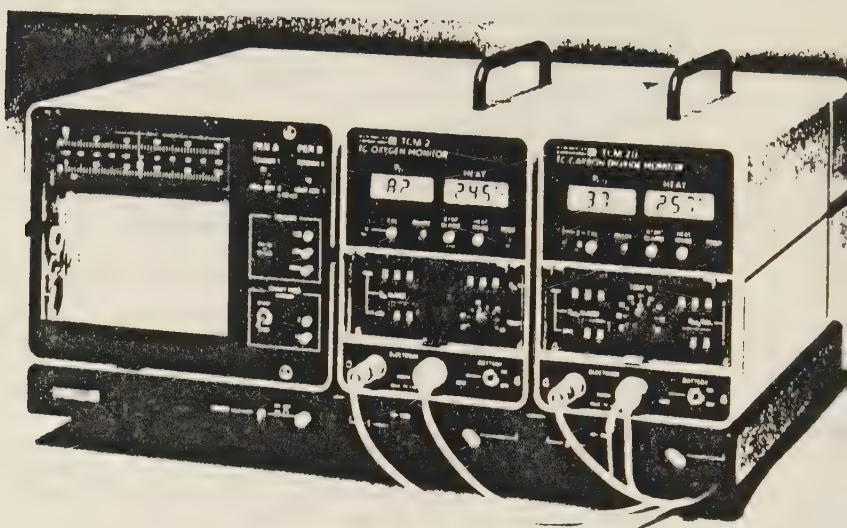
1. Epoxyd Harz, 2. Glaselektrode,
3. NTC Element (Temperatur sensor),
4. Befestigungsring für Membrane
5. Elektrolytkammer, 6. Elektrolyt (NaHCO_3 , NaCl),
7. CO_2 permeable Membrane, 8. Heizelement,
9. Ag / AgCl Referenzelektrode.

c) Verwendetes Meßgerät

Der TCM 2/20/200 (R) der Firma Radiometer,
bestehend aus:

- dem Sauerstoffmonitor TCM 2:
Ausstattungsmerkmale:
durch wiederaufladbare Akkus begrenzte Zeit vom
Netz getrennt einsetzbar,
Elektrodenanschlußbuchse,
Einrichtung zur Ein-Punkt-Eichung gegen Raumluft,
einschließlich der Kontrolle der Elektrodenleistung
und -drift innerhalb von ca. 15 Minuten,
Konstanthaltung der Elektrodentemperatur und Messung
der dazu aufgewendeten Energie,
wählbare Elektrodentemperatur und Alarmgrenzen,
analog / digitale Umwandlung der Meßdaten und
kontinuierliche Anzeige über Display.
- dem Kohlendioxidmonitor TCM 20:
Ausstattungsmerkmale:
Einrichtung zur Zwei-Punkt-Eichung mit Eichgas von
5% und 10% definierter CO₂-Konzentration in ca. 30 Minuten,
dabei wiederum Kontrolle der Elektrodenfunktion und -drift.
Weitere Ausführung wie Sauerstoffmonitor TCM 2.
- der Basiseinheit TCM 200:
Ausstattungsmerkmale:
Aufnahmemöglichkeit für je einen Sauerstoff- und einen
Kohlendioxidmonitor oder für zwei unabhängige Geräte
gleicher Funktion,
Netzteil für Dauerbetrieb und zur Wiederaufladung
der o.a. Akkus,
Zweikanal-Analog-Schreiber auf Endlos-Papierstreifen,
dabei einstellbare Ausschlagempfindlichkeit,
wahlweise können die O₂- und CO₂-Werte oder jeweils
eine Gaskonzentration und die zur betreffenden Elektrode
gehörende Heizleistung aufgezeichnet werden.

TCM 2/20/200:



(Abbildung 3)

2) Die Messung endexpiratorischer Konzentrationen von Sauerstoff- und Kohlendioxyd

a) Die physiologischen Voraussetzungen

Unter physiologischen Verhältnissen gleichen sich die Partialdrücke der Atemgase zwischen dem Alveolarraum und dem kapillären Blut der Lungenstrombahn aus.

Bei einer ruhigen Expiration entspricht dann der erste Teil der Atemluft der Totraumbelüftung. Der mittlere Anteil besteht aus Mischluft und erst der letzte Teil (endexpiratorisch) ist Alveolarbelüftung. Nur dieser Teil hat am Gasaustausch teilgenommen.

Als Voraussetzung für die Messung muß eine verzögerungsfreie Analyse der Atemgase, vor allem im endexpiratorischen (ex) Anteil gewährleistet sein.

Für gesunde Individuen (d.h. keine obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörungen) ist dann laut SUSKIND (79) die ex-gemessene CO_2 -Konzentration ein guter Näherungswert der mittleren, gemischten Alveolargas-zusammensetzung.

Um aber zu den endgültigen, intraarteriellen Werten zu gelangen, muß auch bei lungengesunden Personen der a-A Gradient, d.h. das Konzentrationsgefälle zwischen arteriellen und alveolären Gaspartialdrücken berücksichtigt werden.

Zu diesem Gradienten trägt "shunt"-Blut bei, wie es durch die Perfusion minderbelüfteter Alveolarbereiche oder durch echte arterio-venöse Kurzschlüsse entsteht. Aber auch beim Gesunden kommt "shunt"-Blut, durch das, in aufrechter Position physiologische, Perfusionsungleichgewicht zwischen Lungenbasis und -spitze vor (27).

HATLE und ROKSETH (33) fanden hier zum Beispiel einen a-A Unterschied für O_2 von 3,5 mmHg, oder ROBIN (68) einen Wert von unter 5 mmHg.

In der vorliegenden Studie wurden gesunde, junge Probanden (in liegender Position) untersucht. Laut NORTON (59) kann dann der ex-Wert praktisch den intraarteriellen Wert ersetzen.

b) Geräte und Sensoren

Wir verwendeten die Geräte O₂-Test (R) und CO₂-Test (R) der Firma Erich Jaeger:

Meßprinzip O₂-Test: Brennstoffzelle (Circoniumoxyd),

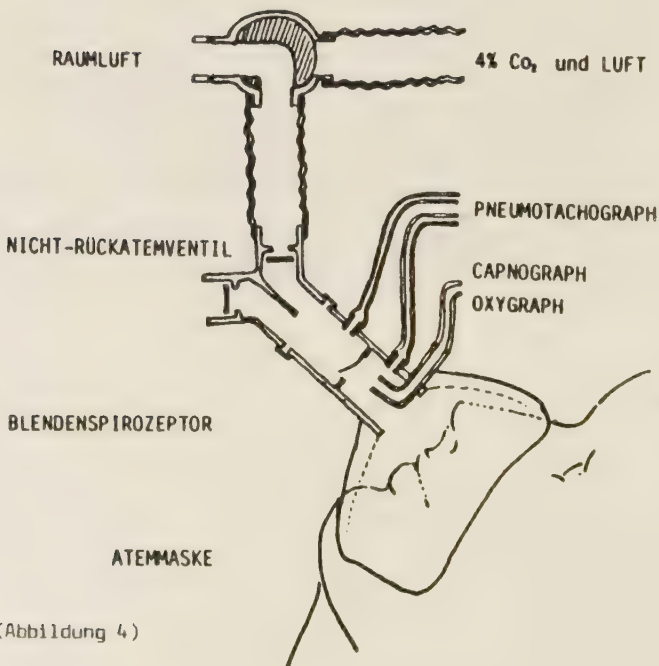
" CO₂-Test: Infrarotabsorption.

Diese beide Geräte entsprechen mit ihrer Ansprechgeschwindigkeit von 0,05 sec (für O₂) und 0,08 sec (für CO₂) der Forderung nach einer möglichst verzögerungsfreien Messung.

Es handelt sich hier um Nebenstromanalysatoren. Dabei befindet sich der Meßwertfühler nicht direkt im Atemstrom des Probanden, sondern es werden aus dem Atemstrom kontinuierlich Gasproben abgesaugt.

Die Meßfühler waren in einem "Halboffenen System" integriert, an dessen zuführendem Schenkel von Raumluft, auf CO₂-angereicherte Luft umgestellt werden konnte. Durch ein "Nichtrückatemventil" war sichergestellt, daß die inspiratorische CO₂-Konzentration konstant gehalten wurde.

SCHALTVENTIL



(Abbildung 4)

IV) VERSUCHSKOMPONENTEN UND MATERIALBEARBEITUNG

1) Die pharmakologischen Vorgaben

a) Allgemeine Anwendungsbereiche der Benzodiazepine

"Neben den Neuroleptika wurde mit der Einführung der Benzodiazepine in die Anästhesie eine weitere Wirkstoffklasse aus der Gruppe der Psychopharmaka übernommen" (80).

Während der präoperativen Phase werden Benzodiazepine besonders wegen ihrer anxiolytischen Fähigkeiten eingesetzt. Der Patient soll nicht abgestumpft oder pharmakologisch ruhiggestellt werden, sondern ohne übertriebene Furcht und mit innerer Distanz der Operation entgegensehen und diese belastende Situation leichter verarbeiten können (80).

Bei der Regionalanästhesie kann der voll kooperationsfähige Patient durch Sedation und Anxiolyse mittels Benzodiazepinen vom Streß der Operation abgeschirmt werden (74).

Beim Einsatz von Ketamin im Rahmen der Tranquanalgesie kann den dabei auftretenden intensiven Angstträumen, mit ihren vegetativen Begleitreaktionen durch Benzodiazepine wirksam vorgebeugt werden (7).

Die Kombinationsnarkose aus Benzodiazepin-Fentanyl-Lachgas zeigt im Gegensatz zur Neuroleptanalgesie (NLA) weniger zirkulatorische oder psychische Nebenwirkungen (44). Sie wird daher auch laut MAYERHOFER (53) in Zukunft die herkömmliche NLA ersetzen.

In der postoperativen Phase können die notwendigen Dosen von schmerzlindernden Substanzen durch den kombinierten Einsatz mit Benzodiazepinen vermindert werden (81).

In der Schmerztherapie spielen die Benzodiazepine als psychische Adjuvantien, neben den eigentlich analgetischen Behandlungsformen eine wichtige Rolle (12).

b) Verwendete Benzodiazepin-Derivate

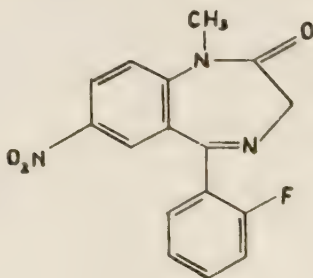
Die folgenden Kurzcharakterisierungen sollen die Eigenheiten und Unterschiede von Flunitrazepam, Lormetazepam und Midazolam aufzeigen (14, 31, 34, 35, 74, 80, 81, 82, 88). Dem gegenübergestellt wurden erste Erfahrungen, die bisher mit dem Benzodiazepin-Antagonisten RO 15-1788 gemacht wurden (15, 32).

= Flunitrazepam - "Rohypnol" (R)

(5-(*O*-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on)

- die typischen vier Benzodiazepin-Eigenschaften:
angstlösend, antikonvulsiv, muskelrelaxierend,
zentral dämpfend,
- dabei ist die antikonvulsive und die muskelrelaxierende Wirkung besonders ausgeprägt,
- pharmakologische Effekte schon bei vergleichsweise außerordentlich niedrigen Dosen,
- Halbwertszeit 15 - 20 h,
- Entstehung aktiver Metaboliten,
- Resorption bei p.o. oder i.m.-Applikation etwa gleich schnell, aber nicht annähernd so hohe Spitzenkonzentrationen wie bei i.v.-Gabe,
- gegenüber anderen Benzodiazepinen deutlich stärkere Atemdepression und Blutdruckabfall.

Flunitrazepam:



(Abbildung 5)

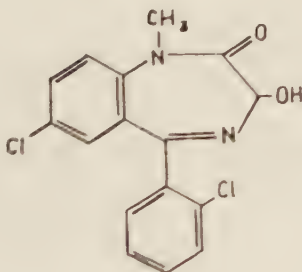
= Lormetazepam - "Noctamid" (R)

(7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy

-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on)

- hochwirksames Nachtsedativum.
- große therapeutische Breite, gute Verträglichkeit, kein "hang-over",
- Dosialbereich: p.o. 0,5 - 2 mg
 - i.v. bis 0,25 mg / 70 kg KM (tranquillierend)
 - " bis 1,0 mg / " " (sedierend)
 - " bis 4,0 mg / " " (hypnotisch)
- Halbwertszeit 8 - 13 h,
- bei Abbau keine aktiven Metabolite,
- auch bei hohen i.v.-Dosen keine Veränderung der Blutdruckwerte.
- gegenüber Flunitrazepam geringere Beeinträchtigung der Atmung.
- bei der Injektion keine lokalen Schmerzen oder Venenreizung.

Lormetazepam:

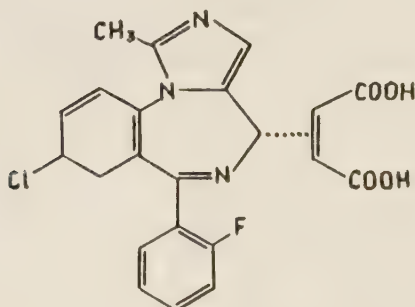


(Abbildung 6)

= Midazolam - "Dormicum" (R)
 (8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-
 -4H-imidazo (1,5-a) (1,4) benzodiazepin)

- erstes wasserlösliches Benzodiazepin,
 daher sehr gute lokale Verträglichkeit.
- i.v. und i.m. applizierbar,
 bei i.m.-Injektion 90% Bioverfügbarkeit.
- von allen untersuchten Benzodiazepinen hat Midazolam die
 kürzeste Eliminationshalbwertszeit von 1,5 - 2,5 h.
- die pharmakologische Wirksamkeit der Metaboliten
 kann vernachlässigt werden,
- geeignet zur Narkoseinduktion sowohl mit Inhalationsnarkotika
 (= Stickoxydul, Halothan), als auch mit intravenösen Anästhetika
 (= Fentanyl, Ketamin),
- bei kurzer Wirkdauer dennoch alle vier klassischen
 Benzodiazepineigenschaften: anxiolytisch, sedativ-hypnogen,
 muskelrelaxierend, antikonvulsiv vorhanden.

Midazolam:



(Abbildung 7)

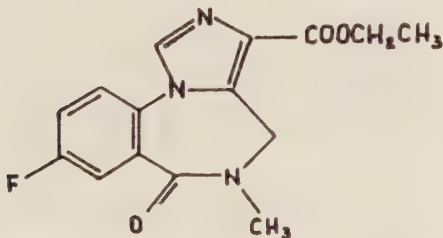
= Der Benzodiazepin-Antagonist "RD 15 - 1788"

(Ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H
imidazo /1,5-a/ /1,4/ benzodiazepin-3-carboxylate)

- Erster, echt selektiver Benzodiazepin-Blocker durch kompetitiven Antagonismus an den spezifischen Rezeptoren.
- pharmakologisch ein Imidazo-benzodiazepin ohne "intrinsic activity",
- in-vitro und in-vivo werden alle Benzodiazepineigenschaften einschließlich der Atemdepression aufgehoben.
- sowohl bei p.o., als auch bei i.v.-Applikation zuverlässiger Wirkungseintritt.
- in Tier- und Humanversuchen (Dosis bis 1000 mg p.o. und 20 mg i.v. (32)) keine eigenen somatischen oder psychischen Wirkungen feststellbar.
- einsetzbar zur Ausleitung von Kombinationsnarkosen und bei Überdosierung oder suizidaler Intoxikation.

Dosierung in der vorliegenden Studie: 0,1 mg / kg KM

RD 15-1788:



(Abbildung 8)

c) Atemdepression bei Benzodiazepinen

Neben ihren klassischen Eigenschaften der Sedation, Anxiolyse, Konvulsionshemmung und Muskelrelaxierung (34) wurde als wichtige Nebenwirkung der Benzodiazepine die Atemdepression in zahlreichen Studien untersucht (5, 14, 25, 73, 82).

Die Funktion der Benzodiazepine beruht auf einer Verstärkung der Impulsblockade seitens der Gammaaminobuttersäure (GABA). Werden GABA-ergische (= hemmende) Rezeptoren, unter Vorhandensein von Benzodiazepinen erregt, resultiert daraus eine noch deutlichere Verminderung der Aktivität von Neuronen in vielen Teilen des ZNS (55). Für ihre atemdepressive Wirkung wird die Hemmung von aktivierenden Neuronen im retikulären System des ZNS vermutet (81). Es ergibt sich daraus eine verminderte Empfindlichkeit des Atemzentrums. Ob darüber hinaus auch eine physiologische Anpassung an den, durch die sedativ-hypnotische Wirkung verminderten Bedarf besteht, müßte noch weiter untersucht werden.

Im Vergleich der hypnogenen Wirkung zeigen Flunitrazepam und Lormetazepam in niedrigen Dosierungen (0,5 - 1,0 mg / 70 kg KG) keine signifikanten Unterschiede. Gleichzeitig verursacht aber Flunitrazepam eine starke Atemdepression, die bei Lormetazepam nicht festzustellen ist (14).

Midazolam nimmt als erstes wasserlösliches Benzodiazepin eine Sonderstellung ein. Da auch nach i.m.-Injektion eine hohe Bioverfügbarkeit gegeben ist, muß auch bei dieser Applikationsart (in Dosen über 0,05 mg / kg KG) mit einer deutlichen Atmungsbeeinträchtigung gerechnet werden (31).

Die drei Benzodiazepin-Agonisten wurden bei unserer Studie in equipotenten Dosierungen angewendet:

Flunitrazepam	0,03 mg / kg KM
Lormetazepam	0,06 "
Midazolam	0,15 "

Auf Grund der vorgenannten Nebenwirkungen der Benzodiazepin-Agonisten und der auch diesbezüglichen Wirksamkeit des Antagonisten (15) waren bei diesen pharmakologischen Rahmenbedingungen deutliche Veränderungen der Atemgase zu erwarten.

2) Der Versuchsaufbau und die organisatorische Durchführung

a) Studiendesign als Probandenstudie

Die Experimentalnarkosen wurden als randomisierte Doppelblindstudie angelegt und mit freiwilligen, männlichen Probanden (gemäß den Richtlinien von Helsinki für Humanexperimente) durchgeführt (Probandeninfo im Anhang). Dabei wurden je 8 Probanden einem der drei Benzodiazepin-Agonisten zugeteilt ($n=24$) und deren Wirkung mit dem Antagonisten aufgehoben.

Zur Überprüfung des Versuchsaufbaus und zur Eliminierung möglicher Konzeptions- oder Bedienungsfehler wurden zusätzliche Pilotstudien durchgeführt ($n=5$): Pilot I bis III standen zu Beginn der eigentlichen Versuchsreihe, Pilot IV und V wurden zu Testzwecken während des Versuchsablaufs eingeschoben. Diese fünf Pilotstudien wurden für die Auswertung des Gesamtversuchs nicht herangezogen.

Neben den Atemgasparametern der vorliegenden Studie wurden noch Daten für zwei weitere unabhängige Untersuchungen erhoben: (Veröffentl. 1. Vorber.)

Ein Elektroenzephalogramm (EEG) wurde aufgezeichnet, um mit den daraus erstellten "Vigilosomnogrammen" Aufschluß über die Tiefe der verschiedenen Schlafstadien während des Versuchs zu gewinnen.

Darüber hinaus beschäftigte sich eine weitere Studie mit der Psychometrie: Dabei wurden die Probanden am Vortag, am Hauptversuchstag vor und nach der eigentlichen Narkose und bei einer Nachuntersuchung am folgenden Tag mit einer Reihe standardisierter Tests auf die Veränderung ihrer Konzentrations- und Reaktionsleistung hin untersucht.

b) Tägliche Versuchsvorbereitung

- Eichung und Driftkontrolle

Das Atemgasmeßgerät TCM 2/20/200 von Radiometer blieb während der Wochen der gesamten Studie in stand-by-Funktion eingeschaltet. Dadurch wurden Meßfehler durch die Anlaufzeiten des Gerätes ausgeschlossen und es ergab sich die Möglichkeit, Meßungenauigkeiten, durch die Gerätedrift bedingt, zu dokumentieren und zu korrigieren.

Nach Protokollierung dieser Abweichungen fand jeden Morgen eine erneute Eichung des O₂- und des CO₂-Monitors statt: Wir gaben bei diesem täglichen Eichprozeß den O₂-Druck der Raumluft mit 150 mmHg (Einpunkteichung) und den CO₂-Druck mit 36 mmHg bei 5%-igem und 72 mmHg bei 10%-igem Eichgas (Zweipunkteichung) vor.

Wenn die geräte-eigene Kontrolle des Eichvorgangs eine Störung anzeigte, war das ein Zeichen dafür, daß die Membran über der Elektrode auszuwechseln war:

Bei uns mußte die Elektrode in der Regel 1x / Woche (= 4 Versuche) neu überzogen werden.

(Das Neubespannen der Elektrode ist durch einen mitgelieferten Adapter schnell zu erlernen und leicht auszuführen).

Auch die Eichung der endexpiratorischen Meßgeräte O₂- / CO₂-Test der Firma Jaeger wurde mit Raumluft und Eichgas durchgeführt:

Im Kontakt mit Raumluft erfolgt an einem Potentiometer zunächst der Nullpunktgleich und bei Beschickung mit Prüfgas wird dann der entsprechende Verstärkungsfaktor einreguliert.

Um die Meßgenauigkeit unserer Geräte und damit die Verlässlichkeit der erhaltenen Werte zu überprüfen, setzten wir an den Anfang und das Ende unserer Kurvenaufzeichnung ein Eich-Signal.

Dies geschah für beide Meßmethoden nach dem gleichen Prinzip: Der Sauerstoffsensor wurde dem O₂-freien Eichgas (für die CO₂-Eichung) ausgesetzt und dadurch der Schreiber und die Digitalanzeige auf das Nullniveau gebracht.

Danach, im Kontakt mit der Raumluft, erfolgte ein Schreiberausschlag und der dazu gehörige Digitalwert wurde notiert.

Zum Schluß wurde noch einmal durch O₂-freies Gas die Nulllinie erreicht.

Genau umgekehrt wurde beim CO₂-Sensor verfahren:

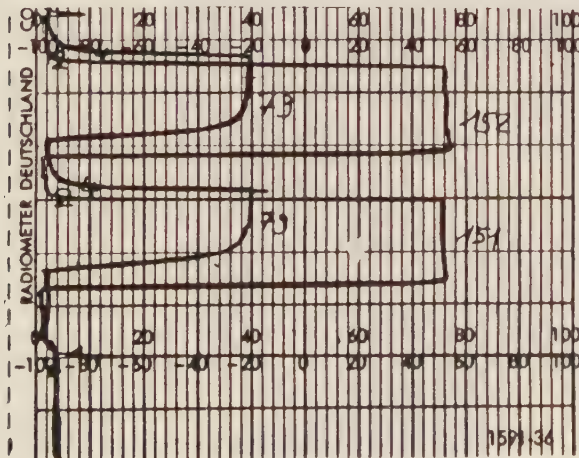
Bei der Messung von Raumluft zeigte er keinen Ausschlag.

Durch Beschickung mit dem Eichgas wurde dann eine definierte Prüfzacke im Kurvenverlauf erzeugt, deren digitaler Anzeigenwert ebenfalls zum späteren Vergleich protokolliert wurde.

Auch hier wurde zuletzt wieder durch Raumluft das Nullniveau erreicht.

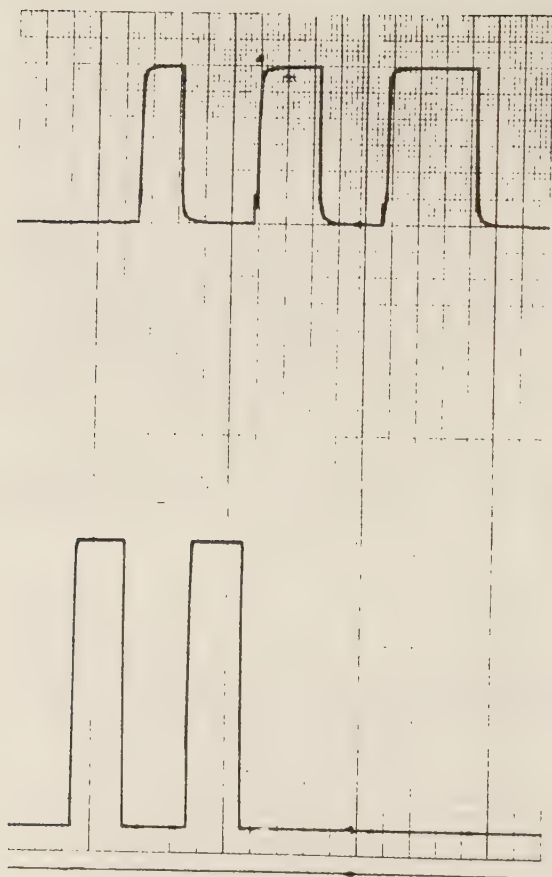
Diese Eichzacken wurden vor und nach dem Versuch in absolut identischer Weise vorgenommen und ermöglichten eine Kontrolle der Meßgenauigkeit unserer Geräte.

Prüfzacken tc-Messung



(Abbildung 9)

Prüfzacken ex-Messung



(Abbildung 10)

- Die Meßfühler

Zur Befestigung der tc-Elektroden dient ein selbstklebender Plastikring mit Schraubgewinde, in dessen Fassung einige Tropfen Kontaktflüssigkeit (Kontaktlösung für O_2 -Messung: 1,2-Propandiol und entionisiertes Wasser, für CO_2 -Messung: 1,2,3-Propantriol (glycerol)) gegeben werden.

Als Meßstelle wurde von uns der Bereich der Schulterkuppe (M. deltoideus) gewählt. Das Hautareal wurde dann in der folgenden Weise vorbereitet:

1. Entfettung durch Abreiben mit Äther.
2. Entfernung der obersten Hornschicht durch zehnmaliges "stripping", d.h. durch Abziehen mit Pflasterstreifen (Leukosilk (R)).

Häufig war der Wechsel einer ersten Hautmeßstelle notwendig, da eine ausreichende Ankoppelung nicht immer auf Anhieb zu erreichen war. Bei unzureichendem oder verzögertem Ansprechen der Messung suchten wir einen neuen Meßpunkt, der zu einer aussagekräftigen Überwachung genutzt werden konnte.

Mehrfach gewechselte Meßstelle



(Abbildung 11)

Erst unmittelbar vor Versuchsbeginn wurde den Probanden die Maske aufgesetzt und fixiert, die die Ansaugöffnungen für ex-Messung aufweist und die CO₂-Beigabe zur Inspirationsluft ermöglicht.

Dabei war auf luftdichten Sitz zu achten, um den Totraum von ca. 100 ml nicht zusätzlich zu vergrößern. (Ein Schnorchelmundstück wäre zu bevorzugen, wird aber für längere Versuchszeiten schlecht toleriert.)

Zur Überwachung der Experimente und für die Datenerhebung der anderen, parallel geführten Studien wurden noch die folgenden Meßfühler angelegt:

- Elektroden zur EEG-Ableitung.
 - EKG-Elektroden,
 - Manschette zur automatischen RR-Kontrolle.
 - periphere Meßsonden für Temperatur und Pulsfrequenz.
- darüber hinaus ein venöser Zugang (V. cubiti) zur Applikation der Pharmaka und für eventuelle Notmaßnahmen.

Nachdem diese Ableitungskontakte angebracht waren, mußte noch eine Einlaufphase abgewartet werden. Erst wenn im "steady-state" stabile Ausgangswerte erreicht waren, konnte mit dem Experiment begonnen werden.

c) Gliederung des Versuchsablaufs

Die Versuchsdauer betrug im Ganzen 89 Minuten und die einzelnen Abschnitte wurden mit Hilfe einer Laboruhr bei allen Versuchspersonen, nach folgendem Schema, gleich eingeteilt:

-14. Minute:	Beginn des Vorlaufs		
-10. " :	1. Provokation mit CO ₂	(Beginn)	
-6. " :	" " "	(Ende)	
0. " :	Injektion des Agonisten	(Beginn)	
1. " :	" " "	(Ende)	
6. " :	2. Provokation mit CO ₂	(Beginn)	
10. " :	" " "	(Ende)	
15. " :	Injektion des Antagonisten	(Beginn)	
16. " :	" " "	(Ende)	
22. " :	3. Provokation mit CO ₂	(Beginn)	
26. " :	" " "	(Ende)	
70. " :	4. Provokation mit CO ₂	(Beginn)	
74. " :	" " "	(Ende)	
75. Minute:	Ende		

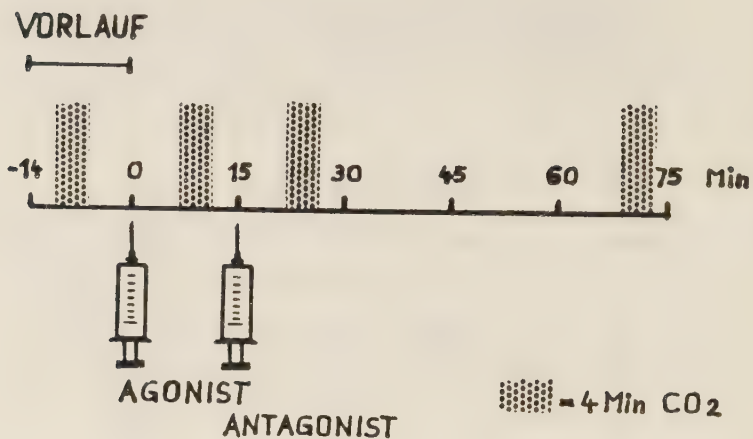
(Tabelle 1)

Die "Provokation mit CO₂" erfolgte viermal, für jeweils genau 4 Minuten zu vier definierten Zeitpunkten:

1. Stimulation / -10 - -6 Min: Im Vorlauf (Ausgangswert)
2. Stimulation / 6 - 10 Min: Nach Agonistengabe
3. Stimulation / 22 - 26 Min: Nach Antagonistengabe
4. Stimulation / 70 - 74 Min: Am Ende des Versuchs

(Tabelle 2)

Schematisierter Versuchablauf



(Abbildung 12)

3) Die Computer-gestützte Datenverarbeitung

Als Ergebnis unserer Versuchsreihe erhielten wir von jedem Gerät (Radiometer TCM 2/20/200 (R) und Jaeger O₂-Test / CO₂-Test (R)) eine Analog-Kurve der Atemgasveränderungen sowohl für O₂, als auch für CO₂ (siehe Abbildungen 13 und 14).

a) Dateneingabe

Zur weiteren Verarbeitung und Auswertung mußten diese Analog-Daten in digitale Werte umgewandelt werden, um sie so in die EDV-Anlage eingeben zu können (Rechner: Commodore CBM 8032, Plotter: Watanabe WX 4671).

Dazu stand ein Digitalisiertisch (Summagraphics BII PAD ONE) und ein eigens erstelltes Rechnerprogramm zur Verfügung: Nach korrekter Justierung und Fixierung der Papierstreifen auf dem Digitalisiertisch wurden die Kurvenverläufe per Hand mit einem elektronischen Sensor, in den Rechner eingelesen. Das Rechnerprogramm nimmt dabei 1 Wert / Sek auf. Danach wurden über 30 Sek-Intervalle die Mittelwerte gebildet und diese Werte auf Magnetscheiben (Disketten) abgespeichert.

Durch diese erste Zusammenfassung der Daten wurden mögliche Artefakte, die durch Berühren oder Bewegen der Probanden oder Elektroden, oder beim Einlesen der Analog-Kurven entstanden waren, ausgeglichen.

Es standen danach 96 Kurvenverläufe (4 Kurven / Proband: O₂ und CO₂ in tc-Methode, O₂ und CO₂ in ex-Methode), bestehend aus jeweils 178 Einzelwerten in der EDV-Anlage zur weiteren, vergleichenden Auswertung zur Verfügung.

b) Plausibilitätsprüfung

Durch die passende Skalierung seines Schreibers sind die, durch das tc-Meßgerät erhaltenen Kurven, als Registrierung der absoluten Atemgasveränderungen direkt verwertbar. Es entsprechen dabei die Millimeter des Zeigersausschlags den "mmHg" der Atemgasveränderung.

Dagegen ergibt die Registrierung der endexpiratorischen Atemgaskonzentrationen als "Trendachrieb" eine graphische Darstellung, aus der wir, in der Folge, die "Hüllkurve" als Maß der Atemgasschwankung betrachten (siehe Abbildung 15).

Bevor diese Hüllkurve als Druckwerte (z.B. in mmHg) interpretiert werden kann, muß eine rechnerische Umformung erfolgen:

Die von den ex-Geräten (O_2 - / CO_2 -Test) widergegebenen Meßdaten sind nämlich als Differenzwerte zur Einatemluft, d.h. zu den atmosphärischen Gaspartialdrücken, zu verstehen. Zur korrekten Umrechnung ist also der Barometerdruck am Meßort (mittlerer Barometerdruck für München: 720 mmHg) und die Partialdruckveränderung durch die 100 %-ige Wasserdampfsättigung auf Alvenlarebene (= -47 mmHg) zu berücksichtigen. Von dem so erhaltenen Ausgangsniveau (= 673 mmHg) beträgt der inspiratorische Wert für Sauerstoff 20,9 % und 0 % für Kohlendioxyd.

Die endgültigen endexpiratorischen Werte erhält man nun durch Subtraktion (für O_2) oder Addition (für CO_2) der registrierten Hüllkurve zu den inspiratorischen Partialdrücken.

Die "Drift" während eines Meßzeitraums ist eine Veränderung der erhaltenen Daten, die nicht durch die untersuchten Parameter, sondern durch die Meßanordnung selbst bedingt ist.

Bei der vorliegenden Studie unterteilten wir eine, den Geräten eigene, technische Drift, von einer biologischen, am Meßpunkt des Probanden entstandenen Drift. Wie bereits beschrieben, setzten wir am Anfang und am Ende unserer Versuchsdurchführung ein Eichsignal. Diese Prüfzacke wurde als Driftkontrolle mit den jeweils gleichen Eichgasen durchgeführt.

Zeigten sich bei diesen identischen Meßgrößen unterschiedliche Meßdaten, mußte man davon ausgehen, daß das Gerät während des Versuchs in seiner Meßgenauigkeit "gedriftet" war. Der echte Kurvenverlauf war daher von einer Störung überlagert und verändert.

c) Datenkorrektur und -komprimierung

Für die Gerätedrift postulierten wir einen linearen Verlauf:

Erstens ist ein anderer Charakter für diese Meßungenauigkeit unwahrscheinlich, und zweitens gab uns diese Annahme die Möglichkeit, durch einen Korrekturfaktor eine rechnerische Berichtigung vorzunehmen:

Je nach Anstieg oder Abfall der zweiten Prüfzacke (siehe Tabelle 3) wurden die 178 Werte jeder Kurve mit einer, um den entsprechenden Betrag, abfallenden oder ansteigenden Reihe von Faktoren verrechnet und dadurch die Gerätedrift im Kurvenverlauf eliminiert.

Um spätere Vergleiche möglich zu machen, wurde die hier für die tc-Messung beschriebene Driftkontrolle und -korrektur in gleicher Weise natürlich auch bei der ex-Messung durchgeführt (Tabelle 5).

Die 178 Werte, aus denen die einzelnen Kurven bestanden, zeigten vor allem bei der O₂-Überwachung oft kurze Ausschläge. Solche "peaks" wurden z.B. durch eine einzelne Seufzeratmung verursacht.

Um aber, über so individuelle Veränderungen hinaus, Aussagen über Trends oder um Gruppenvergleiche machen zu können, erschien es sinnvoll, die Kurvenverläufe zusammenzufassen. Wir bildeten also komprimierte Kurven, indem wir aus den 178 Einzelwerten (= 1 Wert / 30 Sek) jeweils über 4 Werten den Mittelwert bildeten (= 1 Wert / 2 Min).

So erhielten wir aus 176 Werten, 44 komprimierte Werte, dabei wurden die letzten beiden 30 Sek-Intervalle (= 75. Min) vernachlässigt.

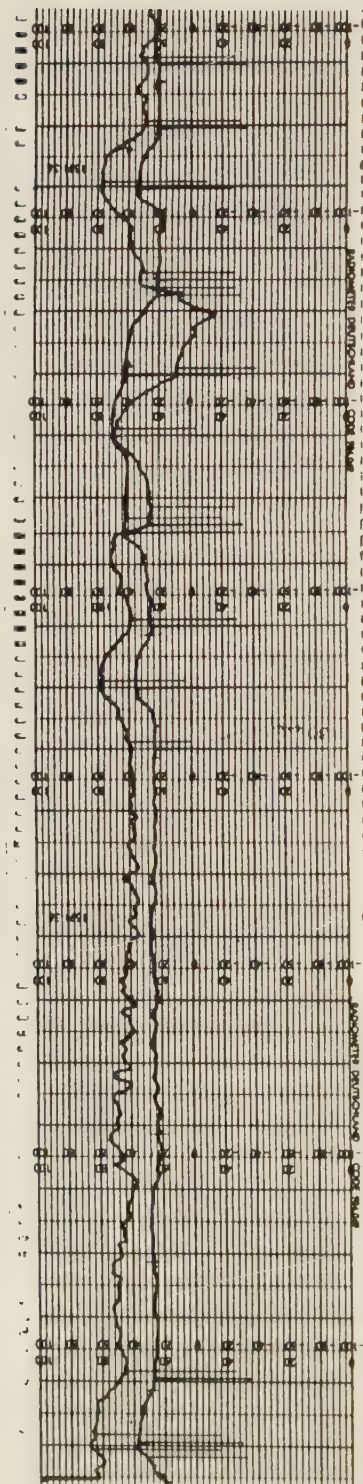
V) ERGEBNISSE

1) Die unveränderten Primärdaten

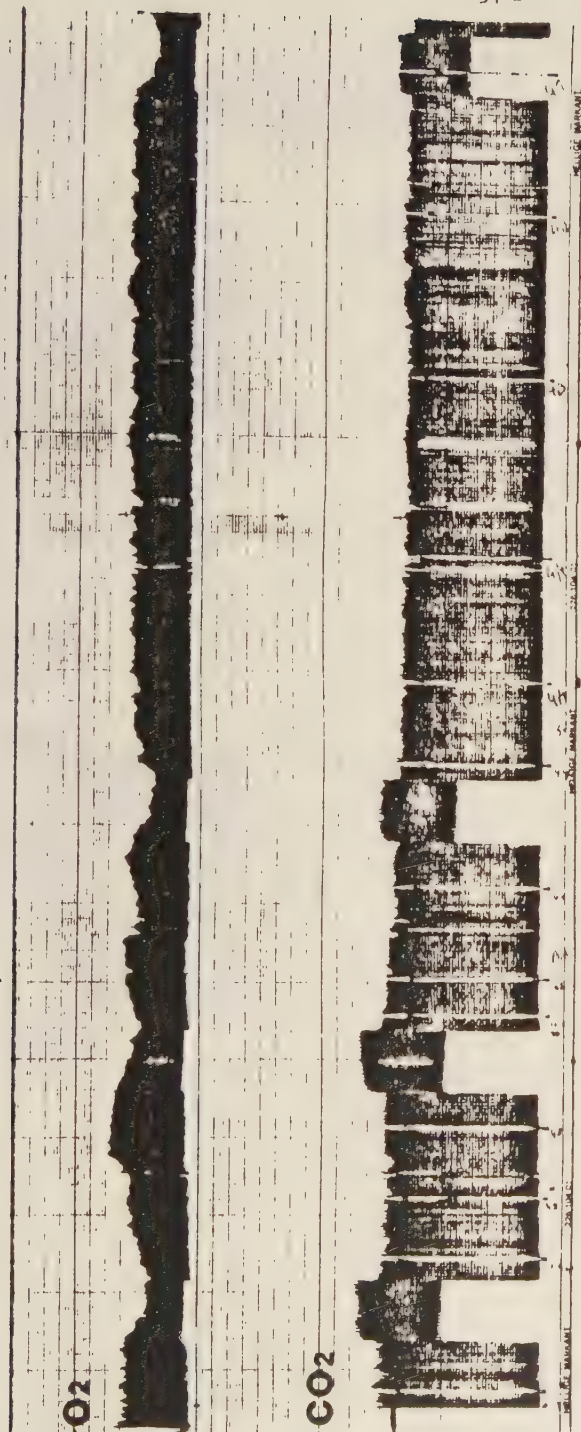
a) Einzelbetrachtungen

Die Abbildungen Nr. 13
und 14 zeigen zunächst
verkleinerte Original-
kurvenverläufen unserer
Geräte. Dabei ist die
tc-Kurve von rechts nach
links (hier aber von
oben nach unten) und die
ex-Kurve von links nach
rechts (hier von unten
nach oben) zu lesen !

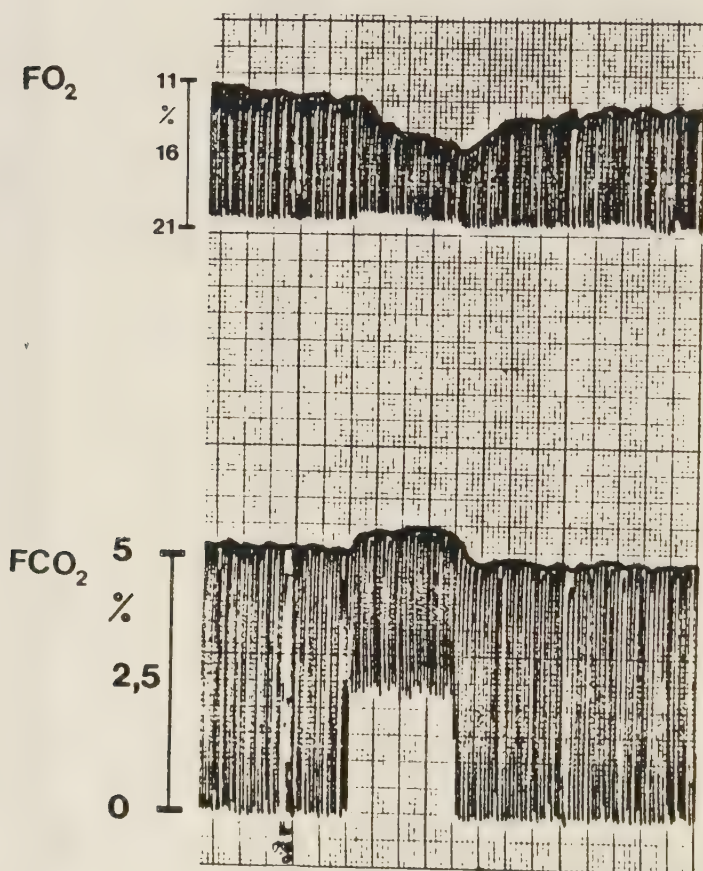
(Abbildung 13)



(Abbildung 14)

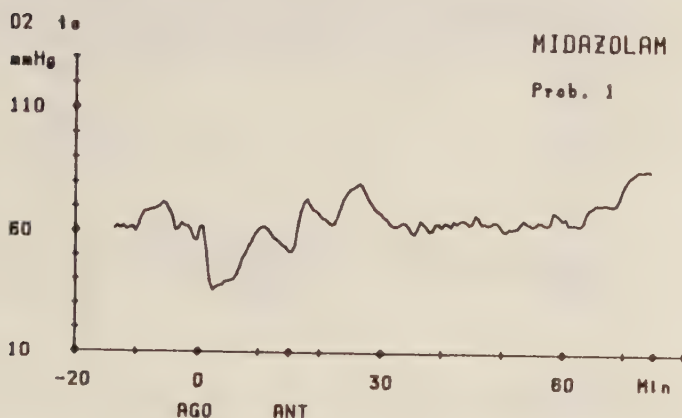


In Abbildung 15 ist neben dem Trendschrieb der ex-Messung die endexpiratorische Hüllkurve dargestellt, die zur weiteren Auswertung herangezogen wurde.

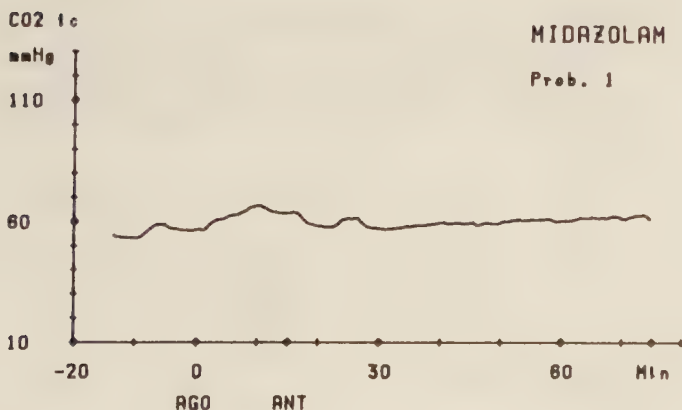


(Abbildung 15)

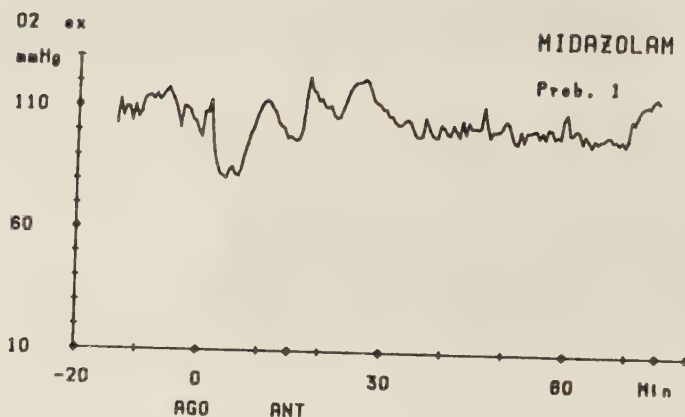
Die folgenden Abbildungen (Nr. 16 - 19) zeigen die vier Einzelverläufe eines Probanden, als Beispiele für die verschiedenen Kurventypen, die für jeden Probanden aufgezeichnet wurden.



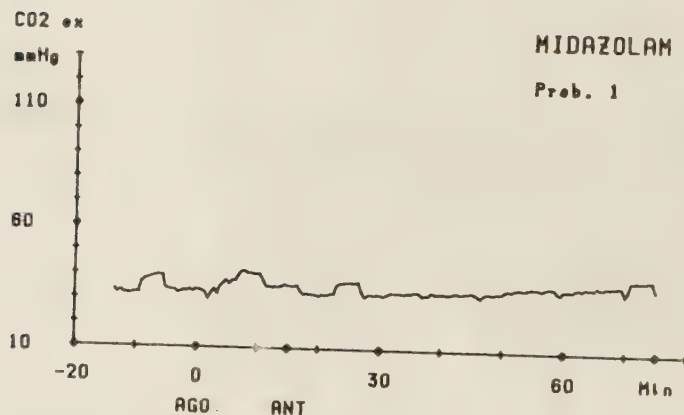
tc-O₂ Registrierung
(Abbildung 16)



tc-CO₂ Registrierung
(Abbildung 17)

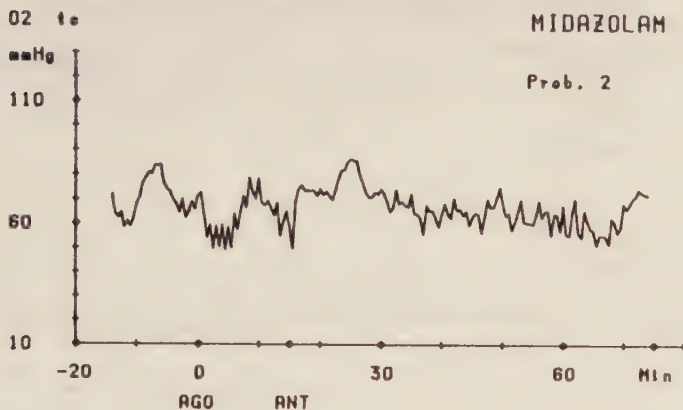


ex-O₂ Registrierung
(Abbildung 18)



ex-CO₂ Registrierung
(Abbildung 19)

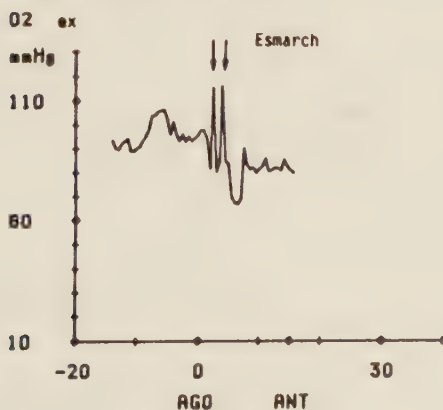
In den Abbildungen 16 bis 19 wurden beispielhaft die Kurvenverläufe des Probanden 1 dargestellt. Die Abb. 20 zeigt die tc-O₂ Registrierung der nächsten Versuchsperson. Der Vergleich zwischen den Abbildungen 16 und 20 zeigt die individuell unterschiedlichen Kurvenausschläge von zwei Probanden im Rahmen der exakt gleichen Versuchsbedingungen und des gleichen Versuchsaufbaus.



(Abbildung 20)

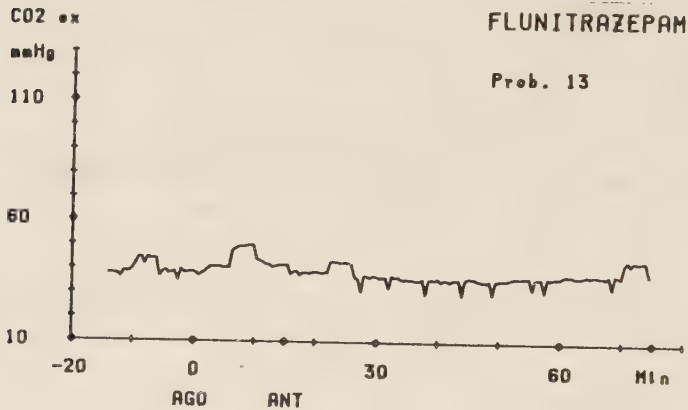
Die nächste Darstellung macht deutlich, wie sehr sich atemmechanische Manipulationen in der ex-Registrierung bemerkbar machen.

Zweimaliges Freimachen der Atemwege mit dem Esmarch'schen Handgriff hat zu den beiden "peaks" der endexpiratorischen O₂-Kurve der Abb. 21 geführt.

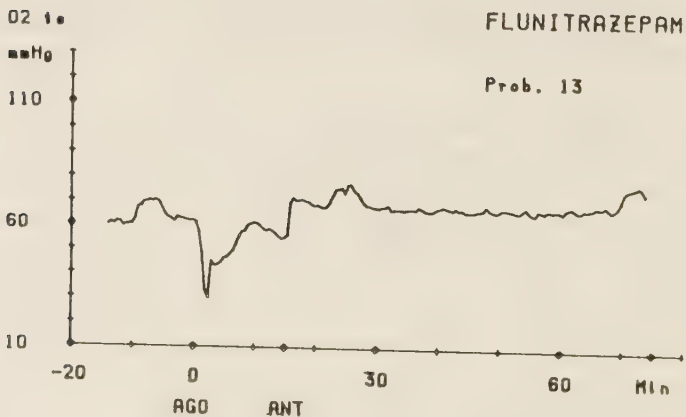


(Abbildung 21)

In Abbildung 22 erkennt man die, bei einem Probanden periodisch während des ganzen Versuchsablaufs auftretenden Seufzeratemzüge. Deutlich sind diese in der ex-Messung zu sehen. Daß sich die Blutgase dabei tatsächlich ändern, zeigt die tc-Registrierung des gleichen Probanden (Abb. 23), in der die Seufzeratemzüge ebenfalls nachzuweisen sind. Es handelt sich also um keine Artefakte, sondern die Partialdrucke reagieren auf jeden einzelnen Atemzug.



(Abbildung 22)

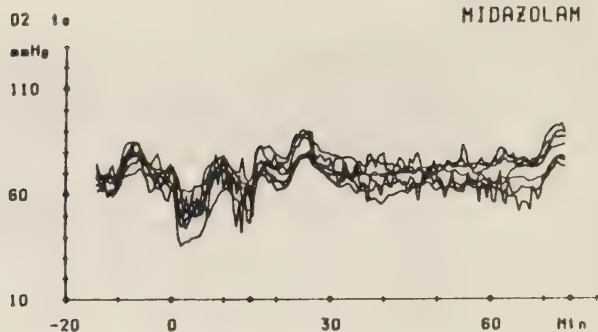


(Abbildung 23)

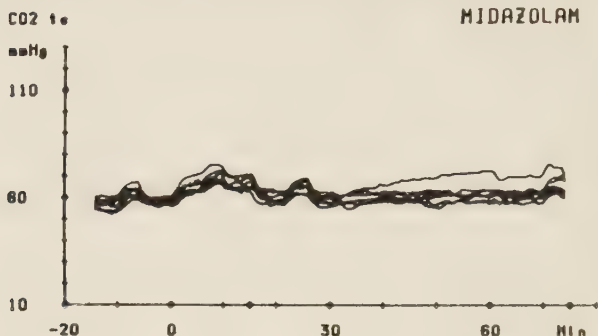
Die Abbildungen Nr. 24 bis 26 auf den folgenden Seiten geben sämtliche Einzelkurven unserer 24 Probanden, aufgeteilt nach Medikamentengruppen und Meßmethoden wieder. Auffällig sind dabei die, im Vergleich zu den CO₂-Kurven, sehr unruhigen O₂-Registrierungen.

Da der Körper praktisch über keine Sauerstoffspeicher verfügt, sind Änderungen des arteriellen Sauerstoffgehalts daher ganz eng an die Respiration gekoppelt. Dagegen werden Veränderungen des Kohlendioxydgehalts rasch vom Bikarbonat-System abgepuffert. Der Körper variiert seine CO₂-Reserven und die CO₂-Kurven zeigen also viel ausgeglichene Verläufe (29).

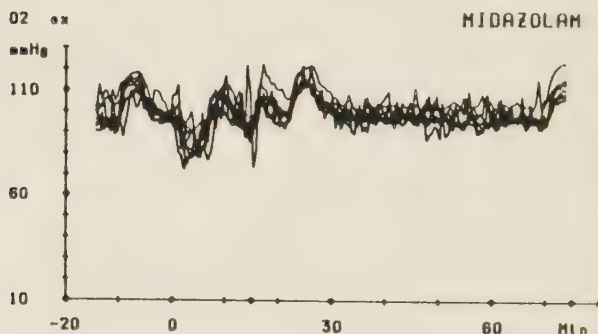
MIDAZOLAM



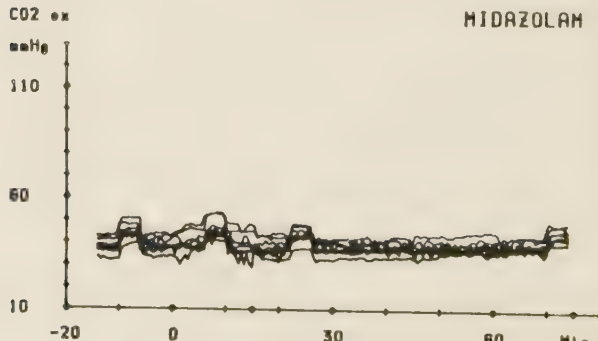
MIDAZOLAM



MIDAZOLAM

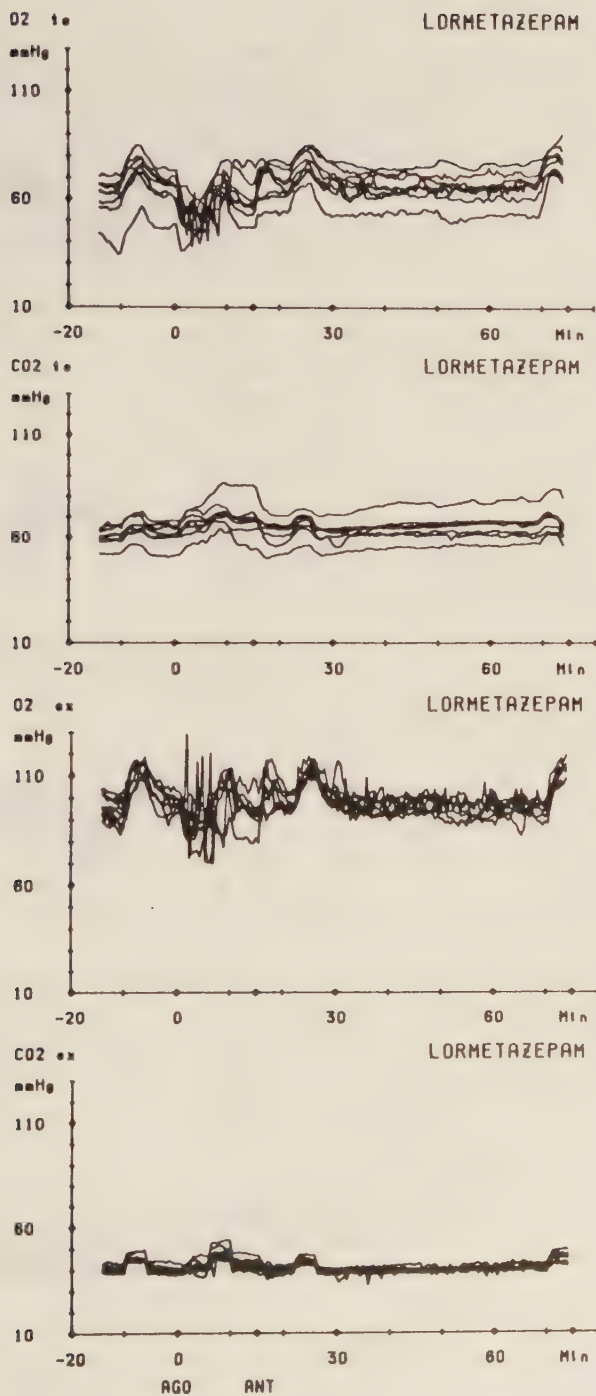


MIDAZOLAM



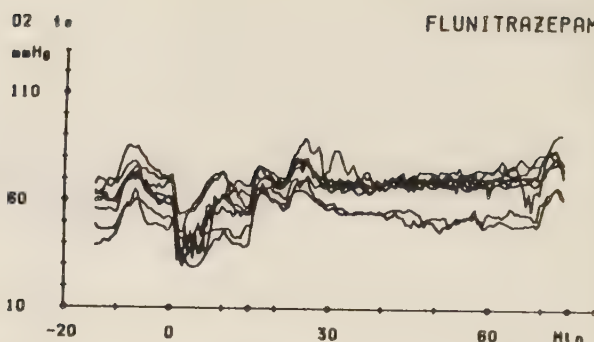
(Abbildung 24)

AGO ANT

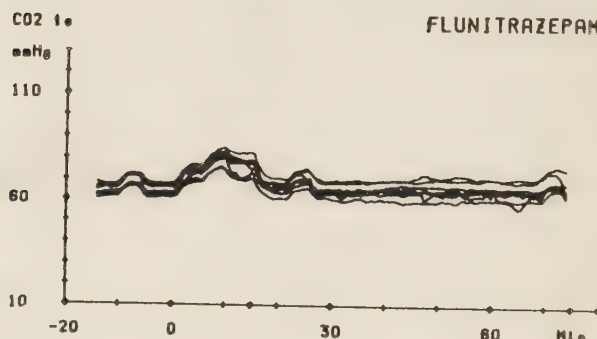


(Abbildung 25)

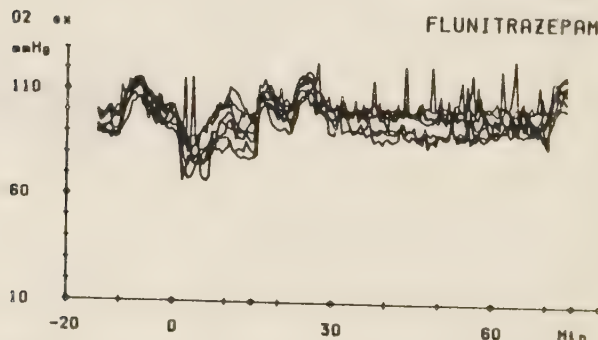
FLUNITRAZEPAM



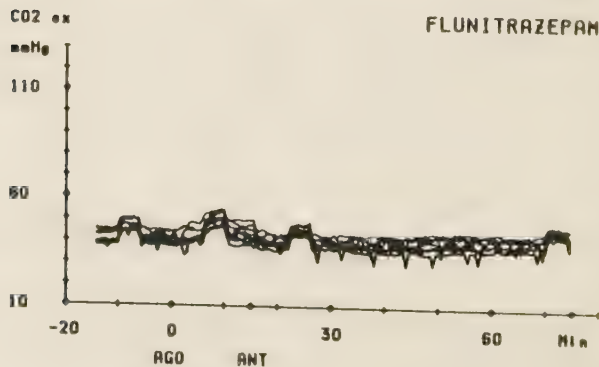
FLUNITRAZEPAM



FLUNITRAZEPAM



FLUNITRAZEPAM



(Abbildung 26)

b) Driftdarstellung

Die folgende Tabelle zeigt am Beispiel des tc-Meßgerät die technische Drift, ermittelt an Hand der Eichsignale und aufgelistet nach einzelnen Probanden, sowohl für die O₂-, als auch für die CO₂-Meßeinheit:

Geräteeigene oder technische Drift während des Versuchs (Dauer ca. 100 Min.)								
	pO ₂		Drift	I	pCO ₂		Drift	
	vorher/nachher			I	vorher/nachher			
Prob.	1:	152	152	0	I	72	73	1
"	2:	150	158	8	I	71	70	-1
"	3:	151	151	0	I	72	75	3
"	4:	151	154	3	I	71	76	5
"	5:	149	154	5	I	70	75	5
"	6:	151	151	0	I	71	73	2
"	7:	150	151	1	I	71	79	8
"	8:	153	155	2	I	66	68	2
"	9:	150	148	-2	I	71	76	5
"	10:	151	153	2	I	70	77	7
"	11:	151	153	2	I	79	76	-3
"	12:	149	150	1	I	67	65	-2
"	13:	149	150	1	I	72	73	1
"	14:	151	151	0	I	72	71	-1
"	15:	150	149	-1	I	74	79	5
"	16:	149	145	-4	I	72	75	3
"	17:	149	145	-4	I	73	73	0
"	18:	149	144	-5	I	72	71	-1
"	19:	148	148	0	I	72	71	-1
"	20:	148	145	-3	I	70	67	-3
"	21:	149	146	-3	I	70	72	2
"	22:	149	153	4	I	71	71	0
"	23:	151	155	4	I	72	71	-1
"	24:	149	146	-3	I	71	73	2

Anzahl:	24				I	24		
Maximum:	153	158	8	I	79	79	8	
Minimum:	148	144	-5	I	66	65	-3	
Range:	5	14	13	I	13	14	11	
Mittelw:	149,9	150,3	0,33	I	71,3	72,9	1,6	
Standabw:	1,3	3,8	3,2	I	2,4	3,5	3,1	
Varianz:	1,6	14,4	10,1	I	5,5	12,3	9,4	

(Tabelle 3)

Anmerkung: Die unterschiedlichen Ausgangswerte in der Spalte "vorher" sind durch die Gerätedrift zwischen der täglichen Eichprozedur von 7.30 bis 8.00 Uhr und dem eigentlichen Versuchsbeginn um ca. 9.30 Uhr zu erklären.

Zur Beurteilung der Meßdrift der to-Registrierung führten wir aber nicht nur diese Kontrolle vor und nach dem Versuch durch, sondern auch das Driftverhalten im Dauerbetrieb wurde überprüft.

Die folgende Aufstellung gibt Aufschluß über die Drift, die sich zwischen zwei Versuchstagen ($t = 24\text{h}$) oder über die Wochenenden ($t = 72\text{h}$) ergab.

Vor jedem Versuchsbeginn wurde das Gerät neu geeicht auf:

CO₂: 150 mmHg (Einpunkteichung)

CO₂: 36 und 72 mmHg (Zweipunkteichung)

			pCO ₂	Drift	I	pCO ₂	Drift	neu geeicht	
27.10.	Pilot	III:			I				
28.10.	Prob.	01:	153	3	I	68	-4	"	"
					I				
02.11.	"	02:	159	9	I	69	-3	"	"
03.11.	"	03:	156	6	I	68	-4	"	"
04.11.	"	04:	154	4	I	69	-3	"	"
					I				
08.11.	"	05:	149	-1	I	74	2	"	"
09.11.	"	06:	160	10	I	70	-2	"	"
10.11.	"	07:	154	4	I	67	-5	"	"
11.11.	"	08:	154	4	I	69	-3	"	"
					I				
15.11.	"	09:	157	7	I	82	10	"	"
16.11.	"	10:	154	4	I	76	4	"	"
17.11.	"	11:	165	15	I	80	8	"	"
18.11.	"	12:	151	1	I	70	-2	"	"
					I				
22.11.	"	13:	154	4	I	70	-2	"	"
23.11.	"	14:	152	2	I	72	0	"	"
24.11.	"	15:	154	4	I	68	-4	"	"
25.11.	"	16:	154	4	I	71	-1	"	"
					I				
29.11.	"	17:	158	8	I	68	-4	"	"
30.11.	"	18:	150	0	I	71	-1	"	"
01.12.	"	19:	149	-1	I	74	2	"	"
02.12.	"	20:	150	0	I	73	1	"	"
					I				
06.12.	Pilot	IV:	154	4	I	70	-2	"	"
07.12.	"	V:	160	10	I	76	4	"	"
08.12.	Prob.	21:	157	7	I	72	0	"	"
09.12.	"	22:	150	0	I	73	1	"	"
10.12.	"	23:	151	1	I	72	0	"	"
					I				
13.12.	"	24:	150	0	I	71	-1	"	"
Anzahl		26			I	26			
Maximum			165	15	I	82	10		
Minimum			149	-1	I	67	-5		
Range			16	16	I	15	15		
Mittelwert			154,2	4,2	I	71,7	-0,35		
Standartabw.			3,9	3,9	I	3,7	3,7		
Varianz			15,7	15,7	I	13,5	13,5		

(Tabelle 4)

Zur Vervollständigung zeigt die Tabelle 5 die entsprechende Drift des ex-Meßgerätes. Die aufgeführten Zahlen sind Prozentwerte, bezogen auf atmosphärische Konzentrationen und abhängig von unseren Eichgasen. Wir verwendeten für CO₂ ein Eichgas von 12 % (Differenz zu 21 % entspricht 9 %) und für CO₂ ein Gas mit 5,5 %.

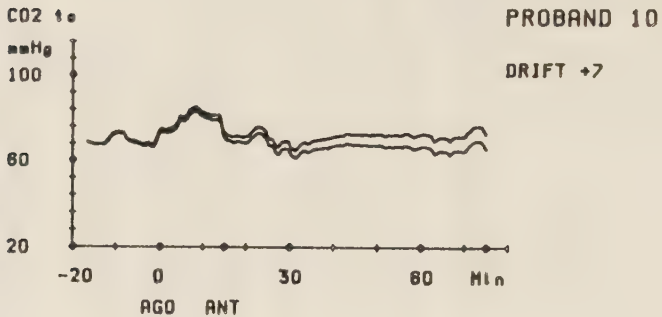
	pCO ₂		Drift	I	pCO ₂		Drift
	vorher/nachher			I	vorher/nachher		
Prob 1:	9.0	9.0	0.0	I	5.5	4.90	-0.6
" 2:	9.0	9.2	0.2	I	5.5	5.0	-0.5
" 3:	9.0	8.9	-0.1	I	5.5	4.5	-1.0
" 4:	9.0	9.0	0.0	I	5.5	5.2	-0.3
" 5:	9.0	9.1	0.1	I	5.5	4.7	-0.8
" 6:	9.0	9.1	0.1	I	5.5	4.7	-0.8
" 7:	9.0	9.2	0.2	I	5.5	4.5	-1.0
" 8:	9.0	9.1	0.1	I	5.5	5.4	-0.1
" 9:	9.0	9.1	0.1	I	5.5	4.7	-0.8
" 10:	9.0	9.1	0.1	I	5.5	4.9	-0.6
" 11:	9.0	9.1	0.1	I	5.5	5.9	0.4
" 12:	9.0	9.2	0.2	I	5.5	4.7	-0.8
" 13:	9.0	9.1	0.1	I	5.5	5.7	0.2
" 14:	9.0	9.0	0.0	I	5.5	5.5	0.0
" 15:	9.0	9.0	0.0	I	5.5	4.8	-0.7
" 16:	9.0	9.0	0.0	I	5.5	4.6	-0.9
" 17:	9.0	9.0	0.0	I	5.5	5.0	-0.5
" 18:	9.0	9.2	0.2	I	5.5	5.3	-0.2
" 19:	9.0	9.0	0.0	I	5.5	5.4	-0.1
" 20:	9.0	9.2	0.2	I	5.5	4.9	-0.6
Anz.	20			I	20		
Max.		9.2	0.2	I		5.9	0.4
Min.		8.9	-0.1	I		4.5	-1.0
Ran.		0.3	0.3	I		1.4	1.4
Mitw.		9.03	0.08	I		5.02	-0.49
Stab.		0.09	0.09	I		0.4	0.4
Ver.		8.0	8.0	I		0.16	0.16

(Tabelle 5)

Anmerkung: Für die Probanden 21 bis 24 kam ein CO₂-Eichgas mit einer anderen Konzentration zur Anwendung, auf ihre Darstellung wurde daher in dieser Tabelle verzichtet.

Die nächste Zeichnung läßt am Beispiel der t_c -Kurve des Probanden Nr. 10 erkennen, wie sich unsere rechnerische Driftkorrektur (entsprechend Tab. 3) auf den Kurvenverlauf auswirkt.

Im vorliegenden Fall wurde die am Schluß um 7 mmHg fälschlicherweise angestiegene Kurve kontinuierlich gesenkt.

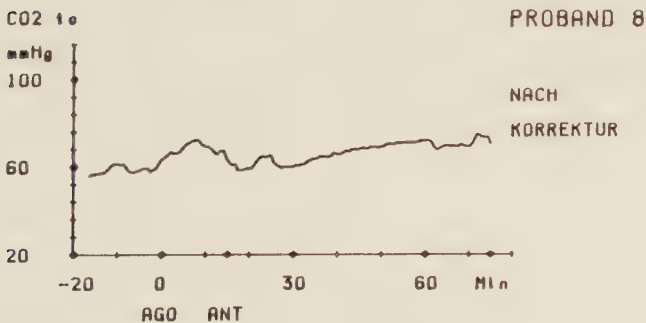
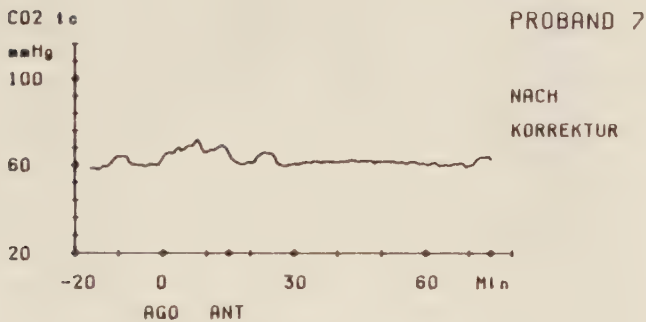


(Abbildung 27)

Aber bei der tc-Meßmethode zeigten einige Probanden auch nach dieser Korrektur in ihren Kurvenverläufen eine Reaktion (z.B. eine ansteigende Tendenz), die nicht durch den Versuchsaufbau und -ablauf zu erklären war, und die zu diesem Zeitpunkt auch nicht mehr durch die Gerätedrift verursacht sein konnte.

Als Beispiel werden die CO₂-Verläufe von zwei Probanden gezeigt, die an aufeinander folgenden Tagen, im Rahmen des gleichen Versuchsschema, das gleiche Medikament (Midazolam) verabreicht bekamen.

Für das Phänomen, das dem Kurvenverlauf bei Proband Nr. 8 überlagert ist und zu der ansteigenden Tendenz führt, prägen wir den Begriff "Biologische Drift".



(Abbildung 28)

2) Die Komprimierung der Daten

Als letzte Umformung der ursprünglichen Rohdaten erfolgte die beschriebene Komprimierung von 4 Werten zu 2 Min.-Blöcken.

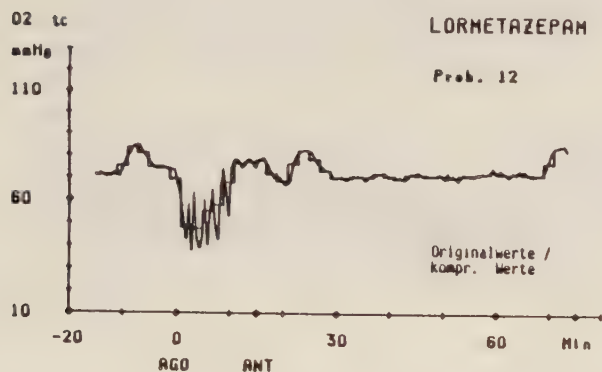
Tabelle 6 enthält die Gegenüberstellung derselben Werte in der linken Spalte vor, in der rechten Spalte nach Komprimierung.

Komprimierung von 30-Sec. Werten zu 2-Min. Intervallen

102.20	}	96.54
93.66		96.11
99.23		92.37
91.09	}	104.90
90.02		105.70
91.09		
105.40	}	
97.94		
91.30		
96.23	}	
87.88		
94.09		
100.50	}	
109.50		
108.40		
101.30	}	
102.40		
108.20		
112.00	}	
100.50		

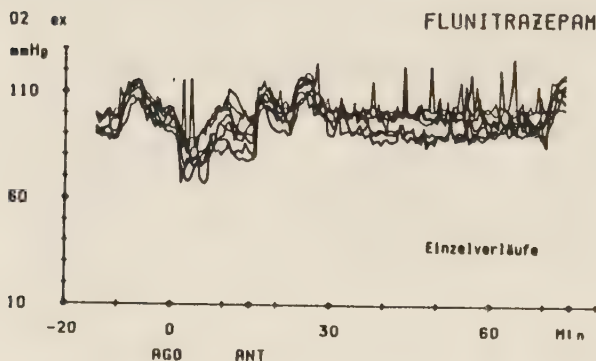
(Tabelle 6)

Durch Übereinanderprojizierung lassen sich die Detail-
veränderungen dieser Maßnahme an einer Einzelkurve in der
Abbildung 29 erkennen.

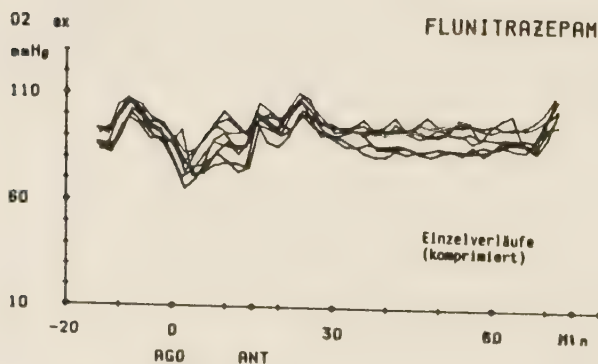


(Abbildung 29)

Die Darstellungen 30 und 31 machen am Beispiel einer Meßgruppe deutlich, wie durch diese Werteverdichtung individuelle Störungen unterdrückt und grundsätzliche Trends herausgearbeitet werden.



(Abbildung 30)



(Abbildung 31)

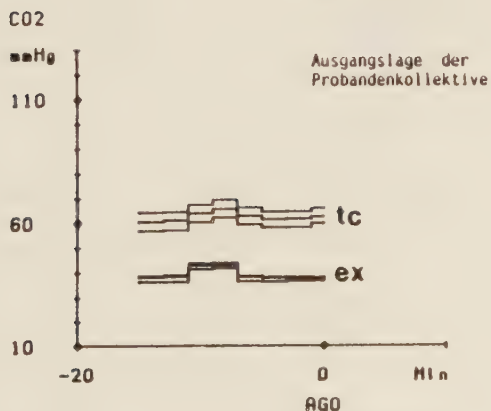
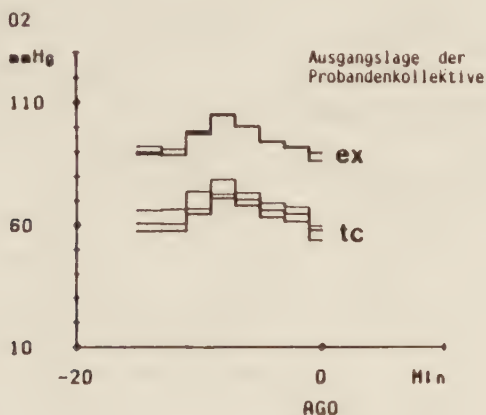
3) Die Gruppenvergleiche

a) Ausgangslage

Um der vorausgegangenen Komprimierung und dem daraus resultierenden Mittelwertcharakter jedes einzelnen Kurvenpunktes Rechnung zu tragen, werden in der Folge die weiteren Verläufe als "Treppen"-Kurven dargestellt.

Zunächst ist festzustellen, daß schon zu Versuchsbeginn, also vor jeder experimentellen Manipulation, in unseren Probandenkollektiven Unterschiede bestanden, die zu verschiedenen Ausgangslagen bei der tc-Messung führten.

Die Abbildung 32 macht deutlich, daß dieser Sachverhalt auf die tc-Registrierung beschränkt ist, denn im Vergleich dazu verlaufen die ex-Kurven derselben 3 Kollektive praktisch deckungsgleich.



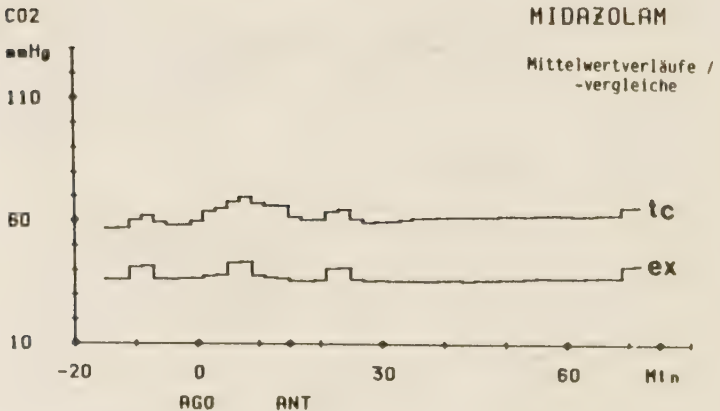
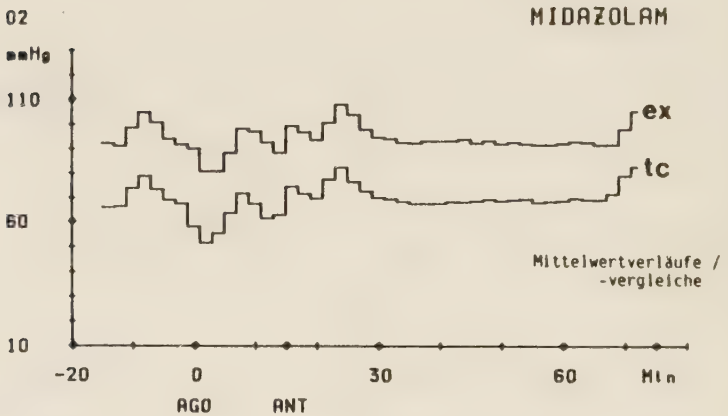
(Abbildung 32)

Die Gruppenvergleiche wurden nun vereinfacht durch die Bildung von Mittelwertskurven aus den 8 Probanden jeder der 3 Medikamenten-Meßgruppen.

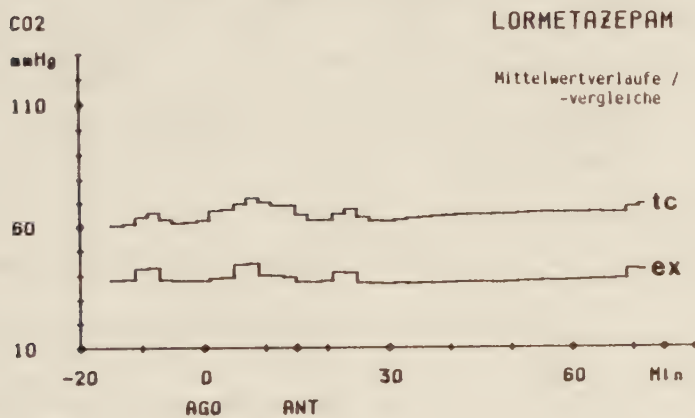
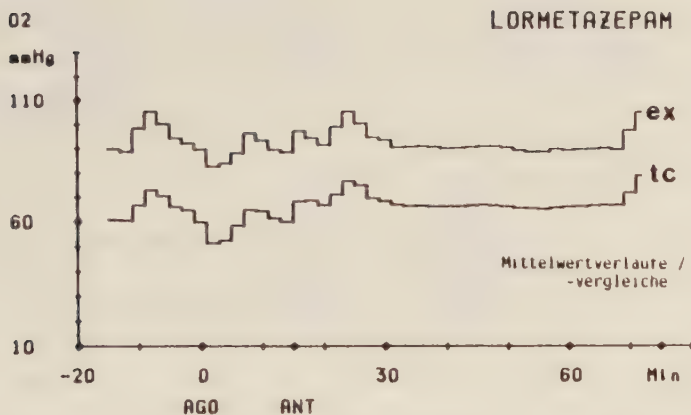
b) Methodentypischer Abstand

Die folgenden Darstellungen Nr. 33, 34 und 35 beinhalten die direkte Gegenüberstellung der beiden Meßmethoden in den drei Meßgruppen.

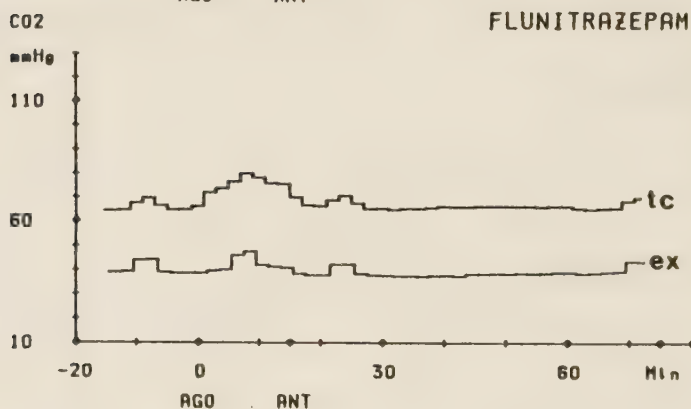
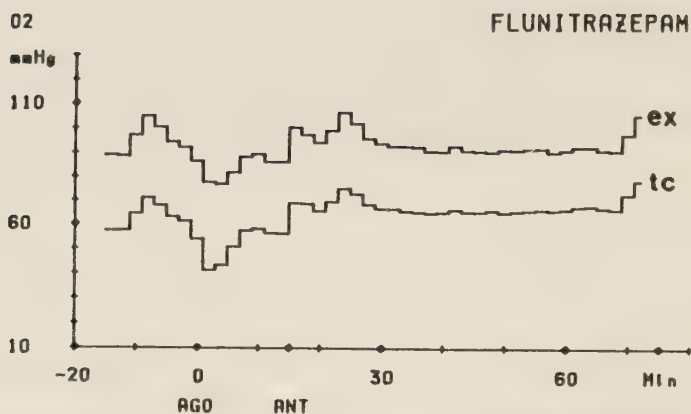
Deutlich sind die Atemstimulationen mit CO₂ und die Medikamenteneinflüsse auf die Atmung in allen Meßgruppen zu erkennen. Es bietet sich dazu der Vergleich mit dem schematischen Versuchsablauf in der Abb. 12 an.



(Abbildung 33)



(Abbildung 34)



(Abbildung 35)

Für Sauerstoff liegt das transcutane Meßniveau bei unseren Versuchen immer unter den endexpiratorischen Werten und genau umgekehrt sind die Verhältnisse beim Kohlendioxyd. Bildet man die Differenz der Mittelwertskurven (Abb. 33 - 35), und zwar für Sauerstoff aus "ex" minus "tc" und für Kohlendioxyd aus "tc" minus "ex", und berechnet dann daraus den durchschnittlichen, methodentypischen Abstand der beiden Meßarten, so ergeben sich die Werte der folgenden Tabelle 7.

Im Mittel liegen die Werte für:

tc-O ₂	bei Midazolam	24,9 mmHg	unter ex-O ₂
tc-CO ₂	" "	24,5 "	über ex-CO ₂
tc-O ₂	bei Lormetazepam	26,5 "	unter ex-O ₂
tc-CO ₂	" "	26,4 "	über ex-CO ₂
tc-O ₂	bei Flunitrazepam	28,3 "	unter ex-O ₂
tc-CO ₂	" "	28,2 "	über ex-CO ₂

(Tabelle 7)

c) Korrelation

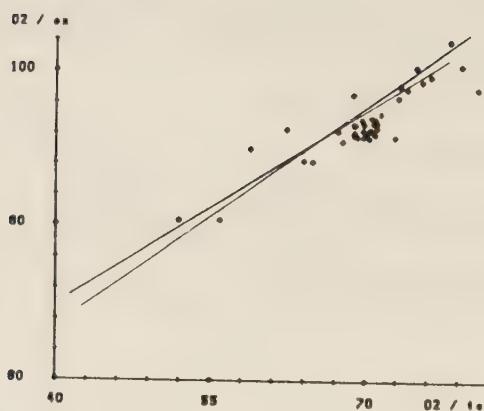
Die lineare Regression der beiden Meßmethoden zueinander, führt zu folgenden Korrelationskoeffizienten:

Midazolam	O ₂ : r = 0,91
"	CO ₂ : r = 0,65
Lormetazepam	O ₂ : r = 0,85
"	CO ₂ : r = 0,64
Flunitrazepam	O ₂ : r = 0,89
"	CO ₂ : r = 0,73

(Tabelle 8)

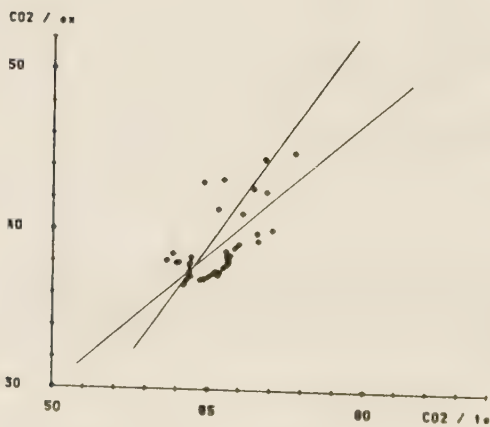
Die nächsten Abbildungen (36, 37) geben die graphische Darstellung der Punktwolken der jeweils besten und schlechtesten Korrelation aus der o.a. Tabelle 8 wieder.

KORRELATION
MITTELV. MID.



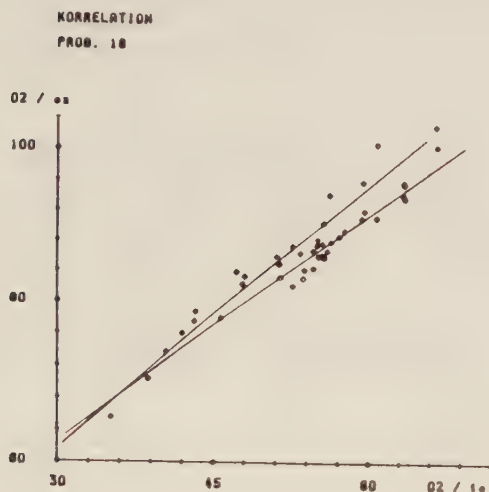
(Abbildung 36)

KORRELATION
MITTELV. LÖR.



(Abbildung 37)

Um aber zu zeigen, wie optimal die Übereinstimmung der beiden Meßverfahren im Einzelfall sein konnte, sei abschließend noch die Korrelation der O_2 -Messung bei Proband 18, mit einem Koeffizienten von $r = 0,95$ dargestellt.



(Abbildung 38)

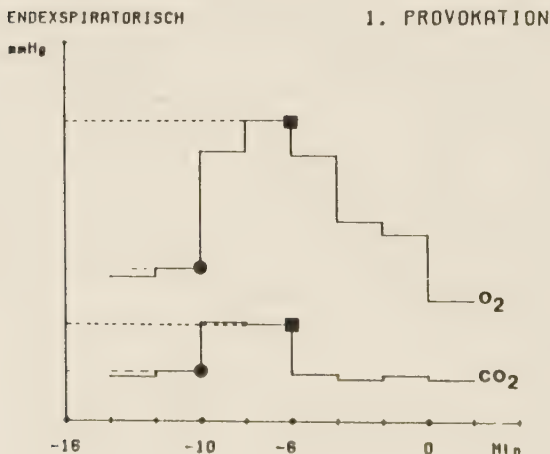
4) Die Provokationstests

Jede Versuchsperson wurde während des Experiments zur Anregung der Atmung (Frequenz und Volumen) viermal einer CO₂-Provokation ausgesetzt. Wir verstehen darunter eine Anreicherung der Inspirationsluft mit 4 % CO₂. In den Tabellen 1 und 2 wurde bereits auf diese Stimulationen hingewiesen und auf ihre Platzierung zu vier definierten Zeitpunkten innerhalb unseres Versuchsablaufs (siehe Abb. 12).

Als Reaktion auf diese Atmungsmannipulation kam es zu einer Erhöhung der O₂-, sowie der CO₂-Werte. Die dabei zu beobachtenden Veränderungen drücken sich am besten in den Extremwerten, das heißt im Meßwert VOR (= v1 / v2...P in Tab. 9 - 14) und am ENDE (= E1 / E2...P in Tab. 9 - 14) der Provokation aus.

Zur weiteren Auswertung wurden daher diese beiden Punkte herangezogen.

Die Abbildung 39 erklärt graphisch, wo die x-Werte gewählt und wie durch Projektion auf die y-Achse die dazugehörigen y-Werte erhalten wurden.



(Abbildung 39)

a) Wertetabellen

Da es sich bei diesen Atemstimulationen um Schlüsselstellen unseres Versuchs handelt, wird die folgende Gesamtdarstellung dieser Provokationswerte, wieder getrennt nach Probanden, Medikamentengruppe und Methode, wiedergegeben.

Flunitrazepam (tc)											
Wert vor / Ende Provokation											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	v1P	E1P	.	v2P	E2P	.	v3P	E3P	.	v4P	E4P
1 : Pr1	60.52	74.5	1	37.8	55.2	1	67.8	84.15	1	76.85	89.02
2 : Pr2	59.55	71.47	1	40.17	57	1	63.05	69.02	1	49.42	64.85
3 : Pr3	59.97	70.05	1	46.47	60.02	1	68.27	75.15	1	68.47	77.47
4 : Pr4	55.3	71.27	1	37.52	56.02	1	69	77.9	1	60.47	83.3
5 : Pr5	47.21	59.39	1	38.36	47.01	1	59.33	64.94	1	53.46	64.81
6 : Pr6	67.17	77.33	1	60.51	72.88	1	71.16	78.51	1	71.44	79.85
7 : Pr7	69.35	84.61	1	56.42	70.08	1	66.31	79.55	1	71.08	83.08
8 : Pr8	41.99	60.96	1	29.6	42.67	1	58.3	69.52	1	76.37	81.52
9 : .											
10 : Pr1	67.62	72.55	1	75.03	82.44	1	68.32	72.33	1	64.72	69.08
11 : Pr2	65.58	71.96	1	74.58	80.51	1	67.49	74.15	1	71.15	76.51
12 : Pr3	62.12	67.32	1	74.85	81	1	66.07	69.32	1	64.2	68.87
13 : Pr4	67.13	71.63	1	76	82.55	1	66.18	70.6	1	62.56	67.09
14 : Pr5	66.94	72.3	1	77.15	84.39	1	70.4	74.96	1	69.6	73.99
15 : Pr6	62.27	66.8	1	69.9	74.97	1	60.75	65.52	1	60.42	65.67
16 : Pr7	61.57	66.62	1	68.57	75.35	1	65.25	69	1	63.85	68.37
17 : Pr8	63.77	67.42	1	73.15	79.57	1	63.4	68	1	65.92	66.9

(Tabelle 9: tc-Flunitrazepam)

Lormetazepam (tc)											
Wert vor / Ende Provokation											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	v1P	E1P	.	v2P	E2P	.	v3P	E3P	.	v4P	E4P
1 : Pr1	62.67	74.36	1	52.05	57.03	1	76.95	85.18	1	79.3	87.18
2 : Pr2	71.22	83.75	1	47.57	58.12	1	68.75	82.85	1	72	85.17
3 : Pr3	65.72	77.2	1	57.05	75.4	1	74.7	82.47	1	68.3	78.45
4 : Pr4	63.61	74.72	1	60.34	72.04	1	63.38	75.54	1	68.09	81.14
5 : Pr5	67.37	79.47	1	53.55	65.92	1	69.22	78.37	1	66.32	81.9
6 : Pr6	59.79	72.15	1	57.26	63.65	1	65.66	70.18	1	67.55	73.53
7 : Pr7	37.17	50.81	1	46.3	61.34	1	54.05	66.89	1	53.15	71.17
8 : Pr8	55.82	70.7	1	46.62	66.25	1	61.74	73.57	1	61.2	74.81
9 : .											
10 : Pr1	66.22	72.36	1	75.45	85.64	1	70.7	73.87	1	78.29	84.09
11 : Pr2	51.87	56.47	1	57.5	63.12	1	52.05	56.02	1	57.5	61.6
12 : Pr3	65.62	70.52	1	72.65	75.75	1	65.1	70.82	1	66.62	69.97
13 : Pr4	59.12	62.52	1	62.77	67.62	1	64	68.47	1	66.57	71.05
14 : Pr5	58.2	63.47	1	66	71.65	1	60.92	65.75	1	62.22	65.5
15 : Pr6	61.32	63.8	1	64.96	70.25	1	56.91	64.23	1	60.32	62.46
16 : Pr7	65	71.1	1	70.05	72.25	1	64.85	70.25	1	68.25	71.8
17 : Pr8	61.25	66	1	67.97	72.07	1	65.7	70.32	1	67.67	71.22

(Tabelle 10: tc-Lormetazepam)

Midazolam (tc)

Wert vor / Ende Provokation

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		v1P	E1P	.	v2P	E2P	.	v3P	E3P	.	v4P	E4P
1	: Pr1	62.95	71.03	I	42.15	61.25	I	64.65	79.46	I	79.73	86.55
2	: Pr2	62.73	82.97	I	55.58	75.35	I	71.94	86.15	I	61.5	73.41
3	: Pr3	68.31	79.58	I	63.72	76.95	I	65.95	77.9	I	67.45	77.33
4	: Pr4	71.01	80.62	I	56.56	68.58	I	74.82	89.61	I	78.07	91.42
5	: Pr5	67.46	75.54	I	50.84	70.31	I	62.83	77.07	I	62.47	76.12
6	: Pr6	64.95	78.4	I	53.95	73.15	I	69.63	78.73	I	73.4	82.55
7	: Pr7	47.47	66.52	I	55.2	74.95	I	72.73	82.81	I	76.83	87.61
8	: Pr8	67.87	84.33	I	63.75	76.77	I	77.25	87.91	I	76.4	89.03
9	:											
10	: Pr1	53.6	58.93	I	63.1	66.58	I	58.36	61.41	I	62.07	62.53
11	: Pr2	59.05	63.06	I	63.31	66.55	I	58.16	61.38	I	59.71	61.26
12	: Pr3	58.5	63.39	I	62.96	68.1	I	62.97	68.67	I	63.41	69.38
13	: Pr4	55.97	60.34	I	63.48	70.81	I	62.91	65.75	I	61.9	64.15
14	: Pr5	52.86	60.88	I	63.09	68.05	I	56.98	61.5	I	57.47	61.27
15	: Pr6	60.65	66.98	I	70.82	74.75	I	62.93	67.48	I	63.21	68.13
16	: Pr7	59.64	64.09	I	67.18	70.6	I	61.46	65.47	I	59.95	63.77
17	: Pr8	57.67	60.76	I	66.38	72.12	I	59.5	64.670	I	69.68	72.9

(Tabelle 11: tc-Midazolam)

Flunitrazepam (ex)

Wert vor / Ende Provokation

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		v1P	E1P	.	v2P	E2P	.	v3P	E3P	.	v4P	E4P
1	: Pr1	85.34	98.82	I	71.92	76.65	I	86	101.9	I	85.12	100.3
2	: Pr2	93.26	108.3	I	82.43	95.52	I	98.72	107.9	I	89.61	106.4
3	: Pr3	90.82	107.9	I	74.33	87.68	I	94.86	111.3	I	98.72	110.2
4	: Pr4	86.21	106.2	I	75.82	88.83	I	93.88	108.8	I	87.62	109.4
5	: Pr5	83.29	100.9	I	70.32	82.33	I	91.31	100.6	I	84.5	103.3
6	: Pr6	95.14	106.8	I	82.81	95.05	I	98.63	109.8	I	97.21	109.1
7	: Pr7	92.73	107	I	84	96.65	I	92.52	107.4	I	89.97	104.5
8	: Pr8	82.65	103	I	71.98	82.87	I	96.56	103.3	I	90.61	97.03
9	:											
10	: Pr1	41.68	46.79	I	42.25	50.14	I	41	44.62	I	40.5	44.87
11	: Pr2	35.96	41.71	I	37.11	44.68	I	34.12	40.79	I	37.74	43.27
12	: Pr3	36.88	41.6	I	38.1	46.84	I	36.3	40	I	34.41	41.19
13	: Pr4	42.68	46.83	I	38.46	49.95	I	39.25	43.03	I	39.88	43.94
14	: Pr5	40.89	46.77	I	45.77	51.24	I	40.81	45.55	I	42.62	45.11
15	: Pr6	37.16	44.27	I	42	47.78	I	36.56	42.29	I	37.52	43.03
16	: Pr7	37.18	42.27	I	37.72	43.61	I	37.54	40.52	I	40.47	43.03
17	: Pr8	41.01	43.52	I	39.82	46.5	I	35.32	40.74	I	40.32	42.07

(Tabelle 12: ex-Flunitrazepam)

Lormetazepam (ex)

Wert vor / Ende Provokation

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		v1P	E1P	.	v2P	E2P	.	v3P	E3P	.	v4P	E4P
1	: Pr1	88.27	101.5	1	76.61	80.09	1	92.41	104.2	1	91.33	101.5
2	: Pr2	89.71	109.2	1	87.15	95.97	1	89.9	110.3	1	92.11	110.8
3	: Pr3	83.84	102	1	76.53	100	1	88.58	105.4	1	83.54	105.5
4	: Pr4	93.17	108.3	1	89.08	105.4	1	90.5	106.3	1	90.9	105.1
5	: Pr5	96.08	107.9	1	85.85	98.34	1	96.37	108	1	92.21	106.7
6	: Pr6	92.54	109.3	1	88.88	99.48	1	96.65	105.9	1	92.91	100.4
7	: Pr7	80.49	102.2	1	86.56	102.4	1	89.94	103.6	1	86.53	109
8	: Pr8	85.84	102.9	1	81.01	100.1	1	89.04	102.1	1	89.16	105.9
9	: .											
10	: Pr1	39.73	46.23	1	40.36	50.82	1	39.41	42.11	1	40.18	46.26
11	: Pr2	37.31	41.41	1	35.97	44.6	1	36.43	39.87	1	36.47	40.46
12	: Pr3	40.6	46.37	1	44.1	47.4	1	40.21	42.93	1	40.5	44.34
13	: Pr4	38.88	41.79	1	37.6	41.74	1	38.1	40.85	1	39.63	43.25
14	: Pr5	36.3	41.75	1	37.71	44.57	1	37.08	40.9	1	38.41	42.72
15	: Pr6	37.83	42.8	1	40.45	45.4	1	36.28	40.33	1	37.62	39.44
16	: Pr7	38.8	43.08	1	39.27	42.3	1	37.39	40.48	1	38.41	40.36
17	: Pr8	39.09	42.34	1	38.23	42.88	1	38.18	41.61	1	38.99	43.12

(Tabelle 13: ex-Lormetazepam)

Midazolam (ex)

Wert vor / Ende Provokation

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		v1P	E1P	.	v2P	E2P	.	v3P	E3P	.	v4P	E4P
1	: Pr1	100.6	107.8	1	78.85	100.7	1	102.1	113	1	94.03	106.8
2	: Pr2	85.47	101.6	1	82.56	93.41	1	94.29	105	1	88.4	101.5
3	: Pr3	89.5	102.5	1	87.28	103.3	1	88.89	105.3	1	89.17	101.5
4	: Pr4	90.54	98.82	1	75.21	92.56	1	88.83	108.1	1	89.49	106.8
5	: Pr5	98.25	103.3	1	81.96	102.5	1	93.67	107.9	1	90.91	103.2
6	: Pr6	86.85	105.5	1	76.22	99.57	1	92.21	105.4	1	89.57	99.48
7	: Pr7	87.95	111.1	1	83.02	99.19	1	94.19	113.2	1	99.85	115
8	: Pr8	88.24	108.7	1	79.81	94.58	1	93.32	106.6	1	91.01	106.9
9	: .											
10	: Pr1	30.41	37.25	1	35.28	38.18	1	30.72	35.33	1	34.35	37.82
11	: Pr2	38.72	42.8	1	37.09	43.61	1	37.51	40.47	1	36.63	40.67
12	: Pr3	36.39	41.79	1	34.46	40.2	1	35.33	41.17	1	37.24	43.49
13	: Pr4	34.98	39.75	1	39.33	44.1	1	35.94	42.8	1	37.16	42.77
14	: Pr5	33.73	41.4	1	36.8	41.62	1	34.55	39.71	1	36.03	41.06
15	: Pr6	40.83	47.59	1	42.58	49.33	1	41.16	44.98	1	39.75	46.06
16	: Pr7	35.57	39.9	1	34.47	41.33	1	34.78	40.06	1	34.87	40.14
17	: Pr8	40.33	44.9	1	44.67	50.13	1	39.85	44.61	1	40.69	45.23

(Tabelle 14: ex-Midazolam)

b) Provokations-Antwortkurven

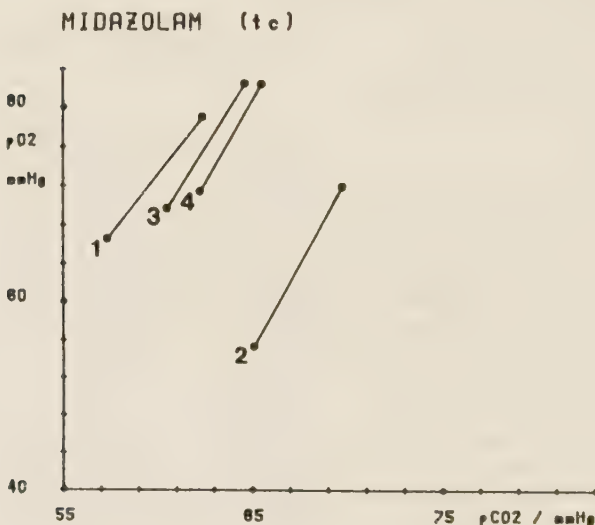
In Anlehnung an die "CO₂-Antwortkurven" (47, 63) entwickelten wir einen Stimulations-Test, der mit unseren Geräten und Daten durchgeführt werden kann und für den wir den Begriff "Provokations-Antwortkurven" wählten (zur weiteren Erläuterung siehe Kap. VI 3 b).

Durch die beiden Extremwerte je Provokation werden Geraden definiert, wenn auf der Abszisse der CO₂-Wert vor und am Ende der Stimulation, und auf der Ordinate der zu diesen beiden Werten gemessene O₂-Wert aufgetragen wird.

Je nach Medikamenten-Applikation ändern sich die bei der Stimulation erhaltenen Werte und daher weisen diese Geraden unterschiedliche Positionen im Koordinatensystem und verschiedene Steigungen auf.

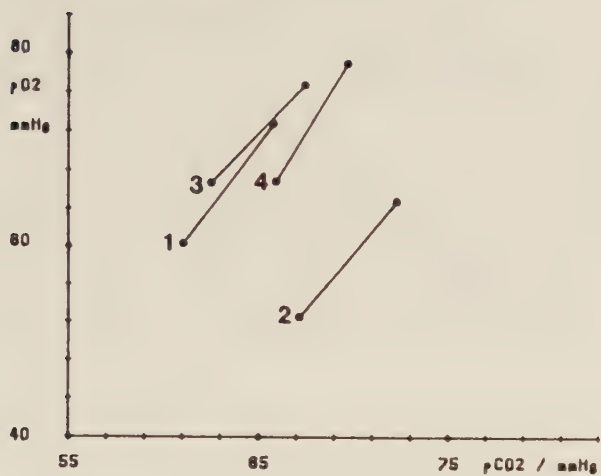
Diese vier Geraden pro Meßmethode und Medikamentengruppe, entsprechend den vier Provokations-Ereignissen, bilden den Inhalt der nächsten 6 Abbildungen Nr. 40 - 45.

Um einen Überblick zu geben, wurde eine Gruppendarstellung, gemittelt jeweils über die acht Probanden, gewählt.



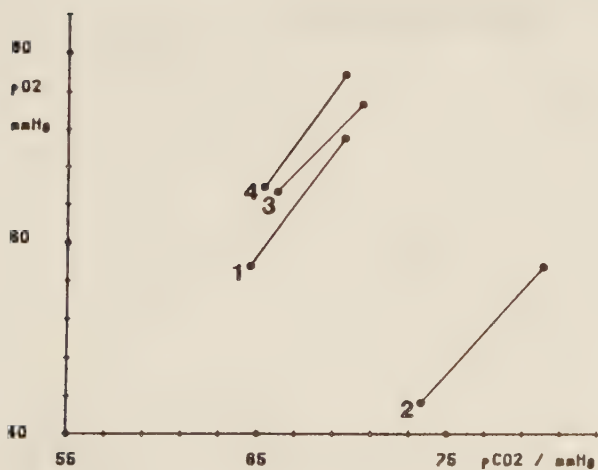
(Abbildung 40)

LORMETAZEPAM (tc)

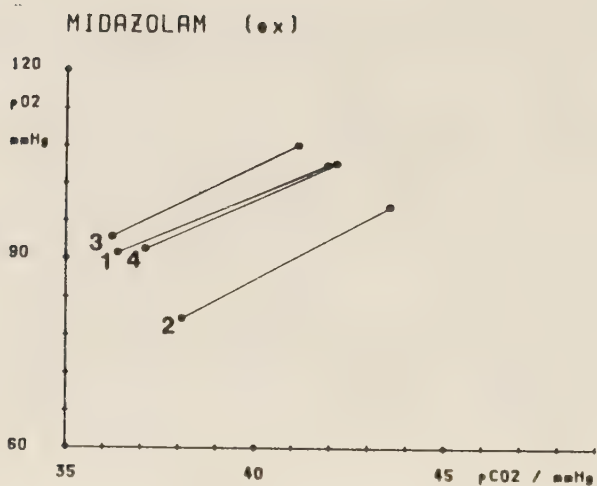


(Abbildung 41)

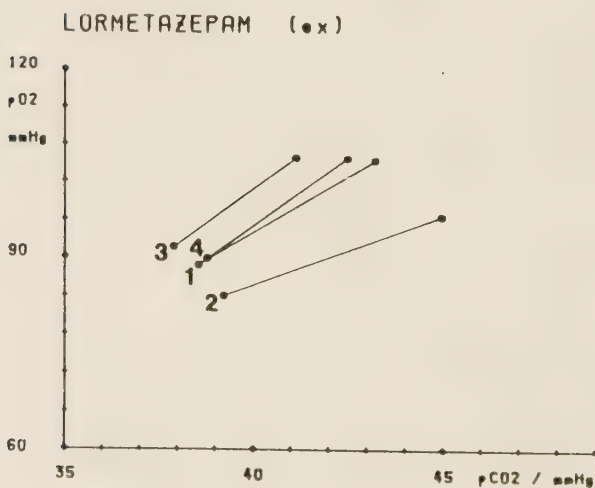
FLUNITRAZEPAM (tc)



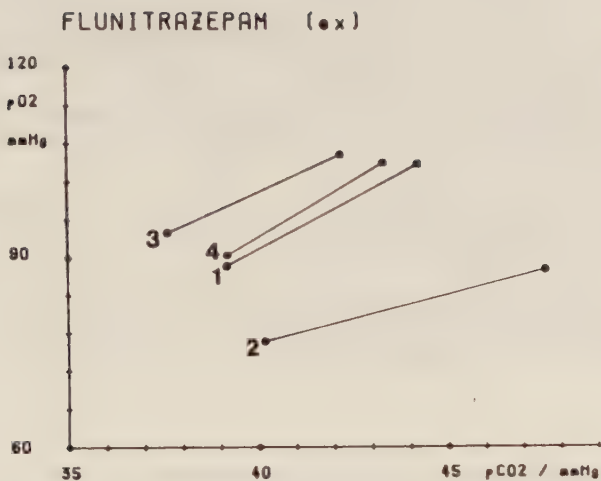
(Abbildung 42)



(Abbildung 43)



(Abbildung 44)



(Abbildung 45)

Anmerkung: Um eine klare Darstellung zu erhalten, mußten für "tc" und "ex" unterschiedliche Skalierungen gewählt werden. Direkte graphische Vergleiche sind daher nur innerhalb der Meßmethoden möglich !

5) Die Statistischen Vergleiche

Aus der Geradengleichung $y = m \cdot x + n$ wurde für sämtliche CO₂-Provokationen die Steigung "m" berechnet. Außerdem bestimmten wir durch Extrapolation die resultierenden pO₂-Werte zu willkürlich festgelegten CO₂-Niveaus, und zwar für die tc-Messung bei 65- und für die ex-Messung bei 45 mmHg.

In der Steigung "m" kommt die Zunahme des pO₂ in Relation zur CO₂-Inspiration zum Ausdruck. Sie ist ein Maß für die Empfindlichkeit des Atemzentrums.

Durch Berechnung der verschiedenen pO₂-Werte auf gleichen pCO₂-Niveaus erhält man den Abstand in y-Richtung. Verschiebungen im Koordinatensystem sind ein Zeichen für Änderungen der Ansprechschwelle.

Ausgewertet wurde dann für jede Testgruppe (= 2 x 3 Testgruppen mit je n = 8 Probanden) die Veränderung der Steigung "m" und des entsprechenden y-Abstands der 2., 3. und 4. Provokation als Differenz zur Ausgangslage (= 1. Prov.). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Wilcoxon-Test (einseitig, multipl. für Paardifferenzen, mit anschließender Korrektur der 3 multiplen z-Werte nach Bonferroni-Holm), auf dem Niveau einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Wie die graphischen Übersichten (Abb. 40 - 45) und die folgenden Tabellen Nr. 15 und 16 zeigen, ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede für den Abstand zwischen den 1. und 2. Provokationen. Dagegen liegen die 3. und 4. Provokationen durchweg wieder im Bereich der Ausgangssituation.

Die einzigen Ausnahmen finden sich bei der ex-Messung. In der Midazolamgruppe ist der Unterschied zwischen der 1. und 2. Provokation nicht so groß, um (auf dem 5 % - Niveau) statistisch auffällig zu sein. Bei Lormetazepam ist zusätzlich der Abstand zwischen der 1. und 3. Provokation noch statistisch relevant.

In den oben genannten Abbildungen und Tabellen ist auch zu sehen, daß die Geraden nahezu parallel verlaufen. Daher ergeben die statistischen Vergleiche der Steigung "m", wie erwartet, bei den Atemprovokationen keine signifikanten Unterschiede.

Aber auch hier gibt es wieder eine Ausnahme bei der ex-Messung.

In der Flunitrazepam-Gruppe ist die Abflachung von "m" von der 1. zur 2. Provokation so groß, daß sie statistisch signifikant wird.

Die Ergebnisse der statistischen Tests sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt:
 (Gezeigt wird die statistische Signifikanz der Differenz der 2., 3., und 4. Stimulation im Vergleich zur Ausgangslage (= 1. Stimulation), aufgeteilt nach unseren beiden Vergleichsparametern Steigung "m" und Abstand auf der y-Achse bei $pCO_2 = 45 \text{ mmHg}$)

tc	Steigung "m"				Abstand			
	I	2.Prov	3.Prov	4.Prov	I	2.Prov	3.Prov	4.Prov
Mid.		o	o	o	I	*	o	o
Lor.		o	o	o	I	*	o	o
Flu.		o	o	o	I	*	o	o

(Tabelle 15)

ex	Steigung "m"				Abstand			
	I	2.Prov	3.Prov	4.Prov	I	2.Prov	3.Prov	4.Prov
Mid.		o	o	o	I	o	o	o
Lor.		o	o	o	I	*	*	o
Flu.		*	o	o	I	*	o	o

(Tabelle 16)

Zeichenerklärung:

o = p größer 5 %

* = p kleiner/gleich 5 %

VI) DISKUSSION

Wie die vorgenannten Ergebnisse zeigen, sind mit den beiden von uns verwendeten Meßmethoden aussagekräftige Bestimmungen der pO_2 - und pCO_2 -Werte und deren Veränderungen möglich. Der besondere Vorzug der beiden Methoden ist ihr nicht-invasiver und kontinuierlicher Meßcharakter.

Unser besonderes Augenmerk galt der tc-Meßmethode, die hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit schon in zahlreichen Studie mit punktuellen, arteriellen Werten verglichen wurde (z.B. 2, 29, 38, 56).

Dank unserer ebenfalls kontinuierlichen Referenzmethode konnten wir aber den gesamten Meßverlauf lückenlos, vergleichend betrachten.

1) Die Hautmeßstelle

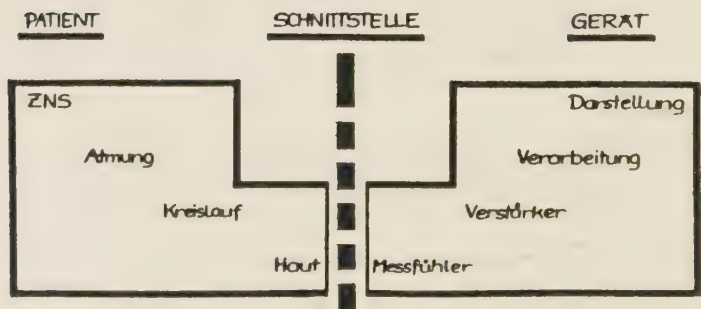
a) Lokalisation

Besonderer Berücksichtigung bedarf bei der tc-Messung die Tatsache, daß sich der Meßfühler nicht in direktem Kontakt mit den zu bestimmenden Parametern (= intraarterielle Gaspartialdrucke) befindet.

Die Überwachung intrakorporaler Vorgänge erfolgt also indirekt und die Daten werden über eine Meßkette übertragen. Für die Verlässlichkeit und Aussagekraft der Methode ist die korrekte, äußere Ankoppelung an die inneren Vorgänge von ausschlaggebender Wichtigkeit.

Die zentrale Bedeutung des Hautmeßpunkts, als Schnittstelle innerhalb des Gesamtkonzepts, sowie die Strukturierung der Meßkette geht aus dem folgenden Diagramm hervor:

Die transkutane Partialdruckmessung als Biophysikalische Messkette



(Abbildung 46)

Für die Qualität der Meßstelle und damit für die Ankoppelung der Messung sind folgende Kriterien von Bedeutung:

- geringe Dicke der Hornschicht,
- geringe subkutane Fettschicht,
- geringe Körperbehaarung,
- möglichst dichtes Kapillarnetz.

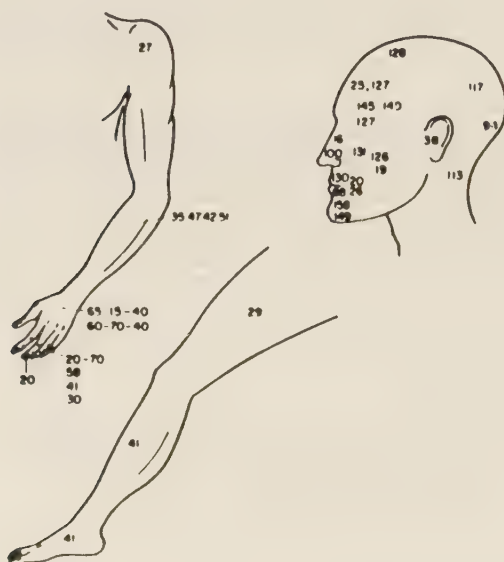
Neben der Berücksichtigung dieser Faktoren erfolgte die Wahl des Schulterbereichs (= Vorderrand des M. deltoideus) als Meßregion auf Grund der nachstehenden Überlegungen:

1. Die Schulter ist noch zum Rumpfteil des Gesamtorganismus zu rechnen und die Ausklammerung von Teilbereichen des Kreislaufs durch vegetative Stimuli ist nicht in gleichem Maße zu erwarten, wie in der Peripherie.
2. Die Schulter ist bei der im Operationsaal üblichen Gruppierung und bei der Mehrzahl der Eingriffe, sowie auch in der Intensivstation dem Anästhesisten zugänglich und damit entspricht die Meßanordnung realen Verhältnissen, wie sie bei einer zukünftigen, routinemäßigen Anwendung vorgefunden werden.
3. Die Schulter bietet eine konvexe Hautoberfläche zur Anbringung der Elektroden, die bei unseren Versuchen, durch die dünnere Schicht von Kontaktmittel, eine merklich bessere Ankoppelung gezeigt hat, als ebene oder konkave (supraclavikuläre Region) Hautflächen.

Oft war aber der Wechsel einer ersten Meßstelle notwendig, weil diese eine völlig insuffiziente Ankoppelung an die Meßparameter zeigte. An einem neuen Meßpunkt, in unmittelbarer Nachbarschaft, war dann eine verwertbare Aussage zu erhalten.

Diese oft dramatische Verbesserung der Meßergebnisse im Abstand von wenigen Zentimetern war nicht vorherzusagen.

Sicherlich sind zur Abklärung dieser speziellen Frage noch weitere Untersuchungen nötig. Wir vermuten aber als Ursache für die geschilderte Beobachtung eine inhomogene Verteilung der Hautkapillaren.



(Abbildung 47)

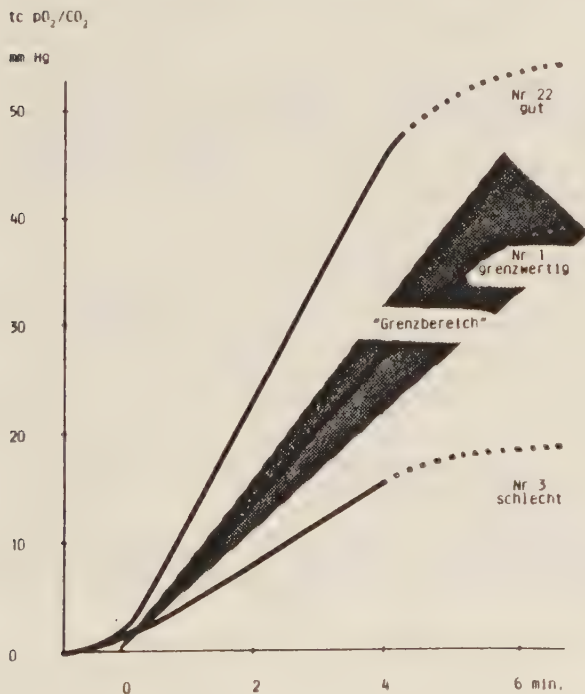
Die Abbildung Nr. 47 nach RYAN (71) gibt die Zahl und Verteilung der Kapillarschleifen pro Quadratmillimeter der Hautoberfläche an.

b) Meßqualität

Als Konsequenz ergab sich die Notwendigkeit einer "Schnittstellenkontrolle", d.h. eines Kriteriums zur Beurteilung der Qualität der Meßstelle:
 Bei vorhergehenden Studien sind in unserem Labor zahlreiche Versuche zu diesem Problem durchgeführt worden (21).
 Nach verschiedenen "in vivo" - Prüfungen wurde festgestellt, daß die Ansprechgeschwindigkeit der Elektrode "in situ", d.h. die Steilheit des Meßausschlags ab dem Hautkontakt, ein verlässliches Maß für die Aussagefähigkeit des gewählten Meßpunkts darstellt.

In Abbildung 48 nach ENGLISCH (21) werden beispielhaft die Kurvenausschläge von aussagekräftigen und nicht verwertbaren Hautmeßpunkten gegenübergestellt.

Qualitätsmerkmale von 3 verschiedenen "Kontaktstellen"



(Abbildung 48)

Entsprechend den dabei entwickelten Kriterien akzeptierten wir eine Meßstelle nur dann, wenn sie in den ersten vier Minuten ab Hautkontakt einen Ausschlag von mindestens 30 mmHg oder mehr zeigte, andernfalls wurde eine geeignetere Meßstelle gesucht (siehe Abb. 11).

Die nächste Aufstellung zeigt, daß die CO₂-Messung in Bezug auf die Ankoppelung größere Probleme aufwirft, als die O₂-Messung:

Anzahl der notwendigen Meßstellen-Wechsel:

Meßparameter:	O ₂	CO ₂
Probandenstudien (n=24):	5x	12x
Pilotstudien (n= 5):	1x	3x

(Tabelle 17)

Selbst wenn, nach den vorgenannten Kriterien, eine verwertbare Hautstelle ausgewählt wird, kann es im Laufe der Messung zu Veränderungen kommen, die wir als "Biologische Drift" bezeichnen. Die genauen physiologischen Ursachen, die zur biologischen Drift führen, sind bisher noch nicht überprüft. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich aber um lokale Veränderungen an der Hautmeßstelle:

Durch die Erwärmung der Meßstelle, die eine unabdingbare Voraussetzung der Messung ist, kommt es schlimmstenfalls zu einer Verbrennung 1. Grades (Rötung, Schwellung, Schmerz), wenn eine hohe Heiztemperatur gewählt wurde und ein Wechsel der Meßstelle versäumt wurde.

Aber auch bei korrektem Vorgehen vermuten wir, daß bestimmte Personen eine verstärkte Ödembildung der oberen Hautschichten zeigen. Durch dieses Ödem werden die Diffusionsverhältnisse für Sauerstoff und Kohlendioxyd verändert und dadurch wird die Ankoppelung der gemessenen Werte an die tatsächlichen Blutgaswerte verschlechtert.

Die biologische Drift trat aber nur in einzelnen Fällen auf (z.B. Proband 8 in Abb. 28) und es scheint sich dabei mehr um das Problem einer individuellen Reaktionsweise, als um einen methodentypischen Effekt zu handeln.

2) Der indirekte Meßcharakter

Bei unseren Versuchen lagen der $tc\text{-CO}_2$ -Werte grundsätzlich unter den ex -Werten und die $tc\text{-CO}_2$ -Werte immer über den entsprechenden ex -Werten.

Auf den Einfluß den dabei die stoffwechselaktiven Epidermisanteile haben und auf den Membrancharakter der äußeren Epidermisschichten wurde bereits in Kapitel III 1 a hingewiesen (40).

Zum Beispiel in unserer Studie ist die in Abbildung 32 gezeigte Situation wohl auf solche, individuell unterschiedliche Hautfaktoren zurückzuführen.

Der $p\text{CO}_2$ -Abnahme durch den Metabolismus entlang der Diffusionsstrecke stellt TREMPER (83) drei Effekte gegenüber, die zu einer Erhöhung des $p\text{CO}_2$ auf der Hautoberfläche führen:

1. Eine Temperaturerhöhung über 40 Grad Celsius führt zu einer Strukturauflockerung des 'stratum corneum', die eine Diffusionserleichterung bewirkt.
2. Die Erwärmung des Hautkapillarbluts verschiebt die Hämoglobinbindungskurve und erhöht die lokale Sauerstoffspannung.
3. Eine temperaturbedingte Hyperämie der Kapillaren führt zu einer sogenannten "Arterialisierung" des Kapillarbluts, die für einen stabilen 'flow' sorgt.

Der gleiche Autor (84) hat auch die Kriterien untersucht, die zu erhöhten CO_2 -Werten auf der Hautoberfläche führen:

1. Der Sensor liegt nahe der höchsten CO_2 -Spannung, nämlich dem Gewebe, in dem CO_2 produziert wird.
2. Durch die Wärmezufuhr wird die CO_2 -Produktion erhöht.
3. Die Erwärmung des Kapillarbluts unter dem Sensor erhöht den CO_2 -Partialdruck.
4. Der CO_2 -Austauschmechanismus in den Kapillarschlingen der Haut führt an der Spitze zu einem höheren $p\text{CO}_2$, als an der Basis der Schlingen.

So ist ersichtlich, daß der endgültig gemessene tc -Wert sich aus einer Vielzahl von Faktoren zusammensetzt und es wäre falsch (z.B. durch die digitale Anzeige am tc -Meßgerät verleitet), die tc -Meßdaten als Absolutwerte anzusehen. Der indirekte Meßcharakter läßt es daher auch nicht zu, die tc -Werte den intraarteriellen gleichzusetzen.

Nach EBERHARDT und MINDT (17) zusammengefaßt beeinflussen die folgenden Faktoren die transkutan gewonnenen Werte.

1. Physiologische Parameter:

- arterielle Partialdrucke
- Zirkulationsverhältnisse
- periphere Perfusion
- Hauteigenschaften
- anatomische Anomalien (z.B. "shunts")

2. Methodische Parameter:

- Sauerstoffverbrauch der O₂-Elektrode
- Ansprechgeschwindigkeit der Sensoren
- Temperaturprofil im Gewebe
- Veränderung der physiologischen Bedingungen durch die Wärmezufuhr

3. Technische Faktoren und Fehlerquellen

- Drift
- Eichgenauigkeit
- fehlerhafte Vorbereitung oder Anbringung der Elektroden
- Dichtigkeit gegenüber Umgebungsfaktoren
- Bewegungsartefakte

Die regelmäßig beschriebenen Differenzen (ptc-O₂ kleiner als pa-O₂ / ptc-CO₂ größer als pa-CO₂) wurden von verschiedenen Autoren berechnet.

Bei HUCH (38) liegt ptc-O₂ um 13 % niedriger als pa-O₂ und bei TREMPER (83) beträgt ptc-O₂ etwa 79 +/- 12 % von pa-O₂.

Für Kohlendioxyd errechnet MONACO (56) eine Differenz von 26,5 +/- 7,7 torr, NOLAN (58) 22 +/- 2 torr oder TREMPER (84) 23 +/- 11 torr.

Die in unserer Studie errechneten Differenzen sind aus der Tabelle 7 abzulesen. Sie beziehen sich aber nicht auf intraarterielle Werte, sondern auf unsere (ex-) Referenzmethode.

Da unsere beiden Methoden großen individuellen Schwankungen unterliegen, dürfen diese Mittelwerte nicht überinterpretiert werden. Weil unsere Ergebnisse aber in der gleichen Größenordnung liegen, wie die Literaturangaben, können wir behaupten, daß unser Versuchsaufbau aussagefähig war.

Als Konsequenz wurden daraus von manchen Autoren (58, 89) feste Umrechnungsfaktoren abgeleitet, um die tc-Werte rechnerisch auf intraarterielle Werte zurückzuführen. Wir schließen uns aber der Meinung von RDOOTH (70) und ENGLISCH (21) an, daß die Validierung der tc-Messmethode durch eine 1 - 2 malige, blutige Messung und einen daraus resultierenden, individuellen Umrechnungsfaktor erfolgen sollte.

3) Die CO₂-Stimulation

a) CO₂-Antwortkurve

Bei Untersuchungen zur Atmungssteuerung benutzt man die Einatmung von CO₂-haltigen Gasgemischen, um dadurch die Atmung zu stimulieren. Die CO₂-Erhöhung in der Inspirationsluft erfolgt dabei durch Rückatmung aus künstlichen Toträumen oder durch direkte CO₂-Beimischung.

Diese CO₂-Provokation fördert eine Zunahme der Ventilation und es resultiert daraus eine individuell reproduzierbare Relation zwischen den verschiedenen alveolären Partialdrücken und der dazugehörigen Ventilation.

Diese Beziehung und Testmethode wird als "CO₂-Antwortkurve" bezeichnet. Dabei ist festzuhalten, daß das CO₂, unter allen Atemantrieben, aus praktisch-methodischen Gründen gewählt wird, nicht aber, weil es als der eigentliche oder wichtigste Atemantrieb anzusehen wäre (63).

Die CO₂-Antwortkurve läuft im Prinzip linear, den untersten Punkt erhält man bei der Inspiration reiner Luft und die übrigen Punkte bei verschiedenen CO₂-Konzentrationen und den entsprechenden Ventilationsgrößen. Bei individuell stark unterschiedlicher Reaktionsweise, entspricht eine Zunahme des pA-CO₂ um 1 mmHg durchschnittlich einer Ventilationssteigerung um 2,5 - 4,5 l/min (63).

Wenn man die CO₂-Antwortkurve mittels CO₂-Beimischung erstellt, muß jede neue Konzentration für 15 - 25 min beibehalten werden, um ein 'steady-state' zu erreichen (10).

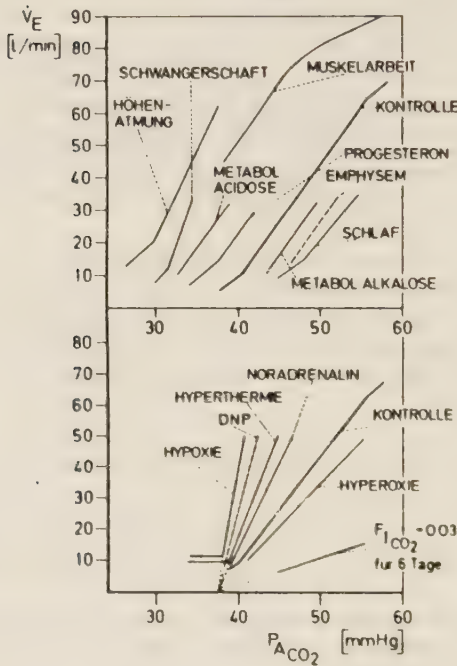
Im Experiment führt man eine CO₂-Provokation zu verschiedenen Testsituationen durch und die unterschiedlichen Positionen der damit erhaltenen CO₂-Antwortkurven interpretiert man wie folgt:

Parallele Verschiebungen resultieren aus einer Änderung der Ansprechschwelle bei unveränderter Empfindlichkeit (z.B. Linksverschiebung bei Azidose, Muskelarbeit oder Schmerz, Rechtsverschiebung bei Alkalose, Emphysem oder Narkose). Steilheitsänderungen spiegeln eine veränderte Empfindlichkeit des Atemzentrums wieder (z.B. bei O₂-Mangel oder Hyperthermie).

Vertikale Abstände entsprechen der Atmungsbeeinflussung durch den untersuchten Parameter bei konstantem pCO₂.

Bei den praktisch durchgeführten Tests beobachtet man aber in der Regel Kombinationsformen. (47, 63)

Die nächste Abbildung (nach 63) zeigt Beispiele für mögliche Änderungen der CO₂-Antwortkurve.



(Abbildung 49)

b) Provokations-Antwortkurve

Bei unserem Versuch kam es nicht auf die genaue Messung der pharmakologischen Atembeeinflussung an, sondern auf die sichere Verifizierung und Überwachung dieser Veränderungen durch unsere Testmethoden.

Außerdem erhält man durch die tc-Messung weder die Atemfrequenz noch das Zugvolumen und daher steht das Atemminutenvolumen nicht zur Verfügung.

Wir führten eine Atemstimulation in Anlehnung an die vorher beschriebene CO₂-Antwortkurve durch und prägten dafür den Begriff "Provokations-Antwortkurven".

Da wir aber keine CO₂-Antwortkurven im strengen Sinn erstellten, begrenzten wir die Stimulationsperioden auf nur 4 Minuten, da in dieser Zeit der Kurvenausschlag am ausgeprägtesten war.

Als Ergebnis der Beimischung von 4 % CO₂ zur Inspirationsluft erhielten wir natürlich einen Anstieg des pCO₂, aber auch des pO₂.

Anstatt des zunehmenden Atemminutenvolumens stellten wir den gemessenen pCO₂-Konzentrationen dann die resultierenden pO₂-Werte gegenüber.

Dazu veranlaßte uns folgende Überlegung:

Bei einer Atemprovokation durch CO₂ in Ruhelage entspricht die daraus folgende Hyperventilation einer "Luxusatmung" bezüglich der O₂-Zufuhr. Das heißt, das erhöhte O₂-Angebot im Blut entspricht nicht einem höheren O₂-Bedarf (der erhöhte O₂-Bedarf der Atemmuskulatur kann hier wohl vernachlässigt werden). Dadurch ist die Zunahme des O₂-Partialdrucks proportional abhängig von der CO₂-induzierten Hyperventilation. In dieser Hinsicht reagiert der O₂-Druck auf die CO₂-Provokation genau wie das Atemminutenvolumen.

Insgesamt erhalten wir durch den beschriebenen Versuchsaufbau und mit den uns verfügbaren Daten Kurven, die prinzipiell den CO₂-Antwortkurven ähnlich sind.

Die Analyse unserer Atemtests zeigt, daß mit unseren Meßmethoden und unserer Testanordnung, die nach den Literaturangaben (5, 14, 25, 73, 82) durch die Benzodiazepine zu erwartenden Atemdepressionen eindeutig nachweisbar ist. Auch in unserer Studie zeigt Flunitrazepam, unter den drei Agonisten, die stärkste atemdepressive Potenz. Nach Applikation des Benzodiazepam-Antagonisten normalisiert sich die Atmung wie erwartet (15, 32) und erreicht wieder das Ausgangsniveau (siehe Abb. 40 - 42, 43 - 45).

Die Aussagen, die sich aus unseren Atemtests ablesen lassen, kann man so zusammenfassen:

1. Nach Agonistengabe (= 2. Provokation) ist die Empfindlichkeit des Atemzentrums unverändert (= Steilheit der Antwortkurven), die Ansprechschwelle ist aber deutlich angehoben (= Verschiebung der Kurven).

2. Nach Antagonistengabe (= 3. Provokation) erreicht das Atemzentrum wieder seine ursprüngliche Empfindlichkeit.

3. Auch nach Ablauf einer Stunde (= 4. Provokation) reicht die antagonisierende Wirkung noch aus, um einer Atemdepression (siehe Halbwertszeit der Agonisten) entgegenzuwirken.

Mit der tc-Meßmethode ließen sich diese Ergebnisse, auch statistisch gesehen, bestätigen. Bei der ex-Methode sind für die statistischen Abweichungen, von den erwarteten Ergebnissen, wohl individuelle Schwankungen verantwortlich.

VII) ZUSAMMENFASSUNG

-- An freiwilligen, männlichen Probanden sollte überprüft werden, ob mit der transkutanen Gewebspartialdruckmessung eine verlässliche Methode zur kontinuierlichen und nicht invasiven Atmungsüberwachung bei Erwachsenen zur Verfügung steht.

-- Als ebenfalls kontinuierliche und nicht invasive Referenzmethode kam die Oxy- / Capnographie zum Einsatz.

-- Für den gesamten Versuchsablauf wurden bekannte pharmakologische Rahmenbedingungen vorgegeben und zu festgesetzten Zeitpunkten Atemtest durchgeführt.

-- Die gesamte Datenverarbeitung erfolgte mit einer EDV-Anlage und die einzelnen Bearbeitungsschritte werden im Detail dargelegt.

-- Auf mögliche Fehlerquellen wurde hingewiesen und Korrekturmethode erarbeitet.

-- Es wurde eine neue Form der Auswertung der Atemtests entwickelt, die sich mit den vorhandenen Daten erstellen läßt und eine Alternative zur CO₂-Antwortkurve darstellt

-- Diese neuen Provokations-Antwortkurven wurden zu statistischen Vergleichen herangezogen.

Es konnte gezeigt werden:

-- Bei korrekter Ankoppelung sind auf transkutanem Weg sogar einzelne Atemzüge nachweisbar.

-- Es fanden sich, besonders für Sauerstoff, gute Übereinstimmungen bei beiden Meßmethoden.

-- Alle erwarteten Änderungen der Parameter ließen sich mit der transkutanen Methode sicher dokumentieren.

-- In der statistischen Auswertung ergab die transkutane Messung die ausgeglicheneren Ergebnisse.

Insgesamt ist mit der transkutanen Meßmethode auch bei Erwachsenen eine zuverlässige Überwachung der Atmungsparameter möglich und vor allem Trend-Beobachtungen lassen sich besonders gut durchführen.

Für einen routinemäßigen Einsatz muß man sich mit der Handhabung des Geräts vertraut gemacht haben und bei der Beurteilung über die Wertigkeit der Daten im Klaren sein.

VIII) ANHANG

Probandeninfo und Einverständniserklärung

Zu den meist verschriebenen Medikamenten gehören die Benzodiazepine, die zur Beruhigung und Entspannung eingenommen werden und auch in der Anästhesie Anwendung finden.

In dieser Studie sollen nun die Eigenschaften eines neu entwickelten Benzodiazepin-Antagonisten erforscht werden. Dessen Wirksamkeit ist schon in früheren Untersuchungen generell belegt worden, aber zum Grad seiner antagonisierenden Wirkung sind noch weitere Daten zu erheben.

Der Antagonist ist vom Bundesgesundheitsministerium zu Probandenstudien freigegeben und dabei werden jetzt folgende, nicht invasive Parameter erhoben:

- EEG zur Beurteilung des Schlafprofils,
- Atemgasanalyse und atemmechanische Parameter
- transcutane (nicht invasive) Messung der Blutgase,
- EKG und Blutdruckkontrolle,
- Konzentrations- und Reaktionsteste zur Beurteilung eines möglichen "hang-over".

Risiken:

Die Benzodiazepine haben eine große therapeutische Breite, das heißt, daß der Unterschied zwischen der verabreichten, wirksamen Dosis und einer Überdosis außerordentlich groß ist. Der Benzodiazepin-Antagonist hat in den bisherigen Untersuchungen, außer seiner antagonisierenden, keine andere Wirkung gezeigt.

Die Belastung des Organismus, speziell der Leber, beim Abbau der Pharmaka ist gering. Allergische Reaktionen wurden bei den verwendeten Medikamenten von uns bisher nicht beobachtet. Bei der intravenösen Verabreichung einer Substanz kann eine Anaphylaxie jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die zur Behandlung notwendige medikamentöse und apparative Ausstattung ist jedoch vorhanden.

Versuchsdurchführung

1. Tag Voruntersuchung (ca. 2 Stunden):

Am Tag vor der Hauptuntersuchung werden die Probanden mit den psychometrischen Tests vertraut gemacht. Darüberhinaus wird durch eine Blutuntersuchung geklärt, ob der Proband am Versuch teilnehmen kann.

2. Tag Hauptversuch (ca. 10 Stunden):

Nach einem neuerlichen Psychometrie-Test und Anlegen der Elektroden für EEG, EKG usw., wird ein intravenöser Zugang gelegt. Dieser wird zur Verabreichung der Medikamente benötigt. Nach Injektion des Benzodiazepin schläft der Proband ein.

15 Minuten später wird der Antagonist gespritzt und der Proband wacht wieder auf.

Am Nachmittag werden in stündlichen Abständen die psychometrischen Tests wiederholt und erneut Daten für EEG, EKG usw. erhoben. Bis zum Abend des Versuchstages muß sich der Proband im Labor aufhalten.

3. Tag Nachuntersuchung (ca. 2 Stunden):

Der Proband berichtet über sein Befinden und wird nach einer weiteren Blutabnahme und einem Psychometrie-Test (Kontrollwert) entlassen.

Die an der Studie teilnehmenden, freiwilligen Probanden nehmen von folgenden Hinweisen Kenntnis:

- Sie sollen vor Versuchsbeginn mindestens 2 Wochen keine Medikamente eingenommen haben.
- Sie sollen bitte morgens ausgeruht und pünktlich erscheinen und zwar:
 - am 1. Tag um 9.00 Uhr,
 - am 2. Tag um 8.00 Uhr,
 - am 3. Tag um 10.00 Uhr.
- Sie erscheinen bitte an allen Tagen nüchtern (auch keine Getränke), am 2. Tag wird für ein Mittagessen gesorgt.
- Am 2. Tag benützen Sie bitte morgens öffentliche Verkehrsmittel, denn Sie werden abends mit dem Taxi nach Hause geschickt und dürfen nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen.
- Sie sollen an allen drei Tagen keinen Alkohol zu sich nehmen!
- Die Probanden sind durch die Firma Schering AG mit 500 000,- DM versichert.
- Für ihre Teilnahme an der Studie erhalten die Probanden eine Pauschale von 400.- DM.

Der Unterzeichner bestätigt das vorstehende Probandeninfo gelesen zu haben, alle Fragen zum Versuchsablauf und -risiko geklärt zu haben und von den Hinweisen Kenntnis genommen zu haben.

Er erklärt hiermit seine freiwillige Teilnahme an dem oben beschriebenen Versuch!

München, den

(Unterschrift)

IX) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) " Abstracts of the International Workshop on Continuous pO₂ Monitoring by Skin Surface Sensor. Basel, Switzerland, 23 March 1981", (1981), Intensive Care Med. 7, 249-264.
- 2) Al-Diaidy W., Skeates S. J., Hill D. W., Tinker J., (1977), "The Use of Transcutaneous Oxygen Elektrodes in Intensive Therapy", Intens. Care Med. 3, 35-39.
- 3) Bargeton D., Florentin E., Menier R., (1972), "Modeles Lineaires En Mecanique Ventilatoire Determination De Leurs Caracteristiques Par Observation De La Respiration Spontanee", Bull. Physio-path. resp. 8, 251-266.
- 4) Baumberger J. P., Goodfriend R. B., (1951), "Determination of arterial oxygen tension in man by equilibration through intact skin", Federation Proc. 10, 10-11.
- 5) Benke A., Balogh A., Reich-Hilscher B., (1975), "Der Einfluß von Flunitrazepam (Rohypnol (R)) auf die Atmung", Wien. klin. Wschr. 87, 656.
- 6) Bergmann H., Necek St., (1977), "Die Beatmung", in Benzer H., Frey R., Hügin W., Mayrhofer O., "Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie", 4. Aufl., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- 7) Berlin J. et al., (1977), "Tranquanalgaesie als Alternativ-Narkoseverfahren für den Katastrophenfall", Notf. Med. 3/4, 153.
- 8) Borgia J. F., Horvath S. M., (1978), "Transcutaneous, Noninvasive PO₂ Monitoring in Adults During Exercise and Hypoxemia", Pflügers Arch. 377, 143-145.

- 9) Clark L. C., (1956), "Monitor and controll of blood tissue oxygen tension", Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Org. 2, 41-48.
- 10) Dempsey J. A., (1976), "CO₂ Response: Stimulus Definition and Limitations", CHEST, 70: 1, July, 1976 Supplement.
- 11) Dennhardt R., Fricke M., Mahal S., Huch A., Huch R., (1976), "Transcutaneous PO₂ Monitoring in Anaesthesia", Europ. J. Intensive Care Medicine 2, 29-33.
- 12) Doenicke A., Kompik G., Praetorius B., Göb E., Matusczyk U., (1976), "Elektrostimulationsanaesthesie in der Abdominalchirurgie unter besonderer Berücksichtigung der selektiv proximalen Vagotomie", Anaesthesist 25, 248.
- 13) Doenicke A., (1977), "Klinische Pharmakologie, Intravenöse Anaesthetika", in Benzer H., Frey R., Hügin W., Mayrhofer O., "Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie", 4. Aufl., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- 14) Doenicke A., Suttman H., Sohler W., (1978), "Der Einfluß von Flunitrazepam und Lormetazepam auf die Blutgase" in "Rohypnol (Flunitrazepam), Pharmakologische Grundlagen - Klinische Anwendung", Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie, Bd. 17, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- 15) Doenicke A., Suttman H., Kapp W., Kugler J., Ebentheuer H., (1984), "Zur Wirkung des Benzodiazepin-Antagonisten Ro 15-1788", Anaesthesist 33, 343-347.
- 16) Eberhard P., Mindt W., Jann F., Hammacher K., (1975), "Continuous pO₂ monitoring in the neonate by skin electrodes", Med. u. Biol. Engng. 13, 436-442.

- 17) Eberhardt P., Mindt W., (1976), " An Introduction To Cutaneous Oxygen Monitoring In The Neonate", Bio-Electronics-Department, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basle, Switzerland.
- 18) Eberhard P., Mindt W., Schäfer R., (1981), "Cutaneous blood gas monitoring in the adult", Crit. Care Med. Vol. 9, No. 10, 702-705.
- 19) Emmrich P., Stechele U., Huch R., Huch A., (1975), "Anwendungsmöglichkeiten der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung in der pädiatrischen Intensivmedizin", Dtsch. med. Wschr. 100, 1892-1901.
- 20) Emslander H. P., Schlehe H., Reimann H. J., Daum S., (1983), "Kontinuierliche transkutane Blutgasüberwachung während der Fiberbronchoskopie", Schweiz. med. Wschr. 113, 114-116.
- 21) Englisch W., (1983), "Transcutane Partialdruckmessung im Klinisch-Pharmakologischen Labor", Dissertation LMU München.
- 22) Evans N.T.S., Naylor P.F.D., (1967), "The systemic oxygen supply of human skin", Respir. Physiol. 3, 21-27.
- 23) Ewold U., Tuvemo T., Rooth G., (1981), "Early Reduction Of Vascular Reactivity In Diabetic Children Detected By Transcutaneous Oxygen Elektrode", THE LANCET, June 13, 1981.
- 24) Fencel V., (1976), "Ventilatory Response to Carbon Dioxide in Humans", CHEST, 70: 1, July, 1976 Supplement.

- 25) Forster A., Gardaz J.-P., Suter P. M., Gemperle M., (1980), "Respiratory Depression by Midazolam and Diazepam", *Anaesthesiology* 53, 494-497.
- 26) Forth W., Henschler D., Rummel W., (1980), "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", 3. Aufl., Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich.
- 27) Geisler L., Rost H.-D., (1971), "Zur Problematik eines "Normwertes" für den arteriellen Sauerstoffdruck", *Med Welt* 22, Heft 2.
- 28) Gerlach J. V., (1851), "Über das Hautathmen", *Arch. Anat. Physiol.*, 431.
- 29) Goldman M. D., Gribbin H. R., Martin R. J., Loh L., (1982), "Transcutaneous PCO₂ in adults", *Anaesthesia*, Vol. 37, 944-946.
- 30) Greespan G. H., Block A. J., Haldeman L. W., Lindsey S., Martin C. S., (1981), "Transcutaneous Noninvasive Monitoring of Carbon Dioxide Tension", *CHEST*, 80: 4, October, 1981.
- 31) Grote B., Doenicke A., (1981), "Benzodiazepine", in "Die intravenöse Narkose", *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie*, Bd. 23, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- 32) Haefely W., et al., (1983), "Benzodiazepine Antagonists" in Costa E., "The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice", Raven Press, New York, 137-146.

- 33) Hatle L., Rokseth R., (1974), "The arterial to end-expiratory carbon dioxide tension gradient in acute pulmonary embolism and other cardiopulmonary diseases", CHEST 66, 352.
- 34) Herxheimer H. et al. (Hrsg.) (1977), "Klinische Pharmakologie der Benzodiazepine", Der Arzneimittelbrief, Jahrgang 11, Nr. 2, 9-12.
- 35) Hoffmann-La Roche, "(Dormicum) Ampullen i.v. - i.m.", (1982), Hoffmann F. - La Roche & Co. AG, Basel, Produktinformation,
- 36) Huch A., Lübbers D. W., Huch R., (1972), "Patientenüberwachung durch transkutane PCO₂-Messung bei gleichzeitiger Kontrolle der relativen lokalen Perfusion", Anaesthesist 22, 379-380.
- 37) Huch A., Lübbers D. W., Huch R., (1973), "Continuous intravascular PO₂ measurements with catheter and cannula electrodes in newborn infants, adults and animals", in "Oxygen Transport to Tissue", Ed. by Bruley D. F. and Bicher H. J., New York, London: Plenum Press.
- 38) Huch A., Huch R., (1975), "Transkutane Überwachung des arteriellen PO₂ in der Anaesthesie. Einsatzfähigkeit der Methode am Beispiel von Kurzarkosen", Anaesthesist 23, 181-185.
- 39) Huch A., Huch R., (1975), "Klinische und physiologische Aspekte der transkutanen Sauerstoffdruckmessung in der Perinatalmedizin", Z. Geburt. Perinat. 179, 235-249.
- 40) Huch R., Huch A., Lübbers D. W., (1981), "Transcutaneous PO₂", Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York.

- 41) Kalenda Z., Kramer J., (1979), "Periodic Respiration, The Capnographic Interpretation", *Anaesthesist* 28, 368-372.
- 42) Keller H. P., Fehn W., Viereck J., (1978), "Die transcutane PO₂-Messung in der postoperativen Überwachung nach thoraxchirurgischen Eingriffen", *Chirurg* 49, Heft 2, 100-103.
- 43) Kram H. B., Shoemaker W. C., (1983), "Use of transcutaneous O₂ monitoring in the intraoperative management of severe peripheral vascular disease", *Crit. Care Med.*, Vol. 11, No. 6, 482-483.
- 44) Kurka P., (1978), "Klinische Erfahrungen mit Flunitrazepamkombinationsanarkosen" in "Rohypnol (Flunitrazepam), Pharmakologische Grundlagen - Klinische Anwendung", *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie* Bd. 17, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York.
- 45) Lane G. L., Samra S. K., Tait A. R., Bolles R. E., (1980), "How Reliable Is Transcutaneous PO₂ During Anesthesia?", *Pediatric Anesthesia I, Anesthesiology* 53, No. 3, Sept. 1980.
- 46) Lupton A., Oh W., (1981), "Transcutaneous carbon dioxide monitoring in the newborn period", *Crit. Care Med.* Vol. 9, No 10, 759-760.
- 47) Lehmann K. A., Neubauer M.-L., Daub D., Kalf G., (1983), "CO₂-Antwortkurven als Maß für eine oplatbedingte Atemdepression", *Anaesthesist* 32, 242-258.
- 48) Lenz G., Klüss Th., Schorer R., (1985), "Grundlagen und Anwendung der Kapnometrie", *Anästh. Intensivmed.* 26, 133-141.
- 49) Leupold W., Roth J., (1984), "Möglichkeiten des Einsatzes der Kapnographie im Rahmen von inhalativen Provokationstesten", *Prax. Klin. Pneumol.* 38, 256-259.

50) Loeschke H. H., (1960), "Beziehung zwischen CO₂ und Atmung", *Anaesthetist* 9, 38-46.

51) L8fgren O., (1981), "Continuous transcutaneous carbon dioxide monitoring in the fetus during labor", *Crit. Care Med.* Vol. 9, No. 10, 750-751.

52) Lundageard J. S., Gronlund J., (1981), "Transcutaneous measurement of arterialized capillary blood PO₂ by a new mass spectrometer inlet system", *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 41, 199-202.

53) Mayrhofer O., (1979), "Quo vadis i.v.-"Narkose"?", *Anaesthetist* 28, 1-2.

54) McLellan P. A., Goldstein R. S., Ramcharan V., Rebuck A. S., (1981), "Transcutaneous Carbon Dioxide Monitoring", *Am. Rev. Respir. Dis.* 124, 199-201.

55) M8hler H., Richards J. G., (1983), "Benzodiazepine Receptors in the Central Nervous System", in Costa E., "The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice", Raven Press, New York, 93-111.

56) Monaco F., McQuitty J. C., (1981), "Transcutaneous measurement of carbon dioxide partial pressure in sick neonates", *Crit. Care Med.* Vol. 9, No. 10, 756-758.

57) Monaco F., McQuitty J. C., Nickerson B. G., (1983), "Calibration of a Heated Transcutaneous Carbon Dioxide Elektrode to Reflect Arterial Carbon Dioxide", *Am. Rev. Respir. Dis.* 127, 322-324.

58) Nolan L. S., Shoemaker W. C., (1982), "Transcutaneous O₂ and CO₂ monitoring of high risk surgical patients during the perioperative period", Crit. Care Med. Vol. 10, No. 11, 762-764.

59) Norton A. C., (1978), "Introduction to Capnography", Bulletin 5111, Beckman, Elektronik Instruments Division, 3900 River Road, Schiller Park, Illinois 60176, U.S.A.

60) Dehmig H., Dehmig R., (1977), "Beatmung und Spontanatmung unter CO₂-Kontrolle", Anaesthesist 26, 456-460.

61) Paloheimo M., Cozanitis D., (1983), "Kapnometrie in der Anaesthesie- und Intensivtherapie", Anaesthesist 32, 2-5.

62) Parzinger G., Stegemann F., Hummel G., Hollmann G., (1976), "Der transkutan gemessene PO₂ im standardisierten hypovolämischen Schock", Z. Kinderchir., Bd. 18, Heft 1, 14-19.

63) Pilger J., Koepchen H. P., (1975), "Atmung", in Gauer, Kramer, Jung, "Physiologie des Menschen", Bd. 6, Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien.

64) Pirkl H. J., Metzler H., List W. F., (1978), "Kontinuierliche massenspektrometrische CO₂-Messung beim Bain-System unter kontrollierter Beatmung", Anaesthesist 27, 376-379.

65) Railton R., Newman P., Hislop J., Harrower A. D. B., (1983), "Reduced Transcutaneous Oxygen Tension and Impaired Vascular Response in Type I (Insulin-Dependent) Diabetes", Diabetologia 26, 340-342.,

66) Reineke H., Fiesel G., Frankenberger H., Ahnefeld F. W., (1977), "Der Oxy-meter (R), ein neues Gerät zur kontinuierlichen transcutanen Messung des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut", Anaesthesist 26, 361-368.

67) Reynolds G. J., Tucker A. G., Stell P. M., Harris F., (1982), "Transcutaneous Measurements Of Gases In Children With Chronic Upper-Airway Obstruction", THE LANCET, April 24, 1982.

68) Robin E. D., Julian D. G., Travis D. M., (1959), "A physiologic approach to the diagnosis of acute pulmonary embolism", N. Engl. J. Med. 260, 586.

69) Rolly G., (1971), "Arterial Oxygenation during Anaesthesia and Controlled Ventilation", Anaesthesist 20, 85-89.

70) Rooth G., Hedström U., Tyden H., Ögren C., (1976), "The validity of the transcutaneous oxygen tension method in adults", Crit. Care Med. Vol. 4, No. 3, 162-165.

71) Ryan T.J., (1973), "The blood vessels of the skin", in Jarrett A., "The physiology and pathophysiology of the skin", Academic Press, New York and London, 577-801.

72) Schachter E. N. et al., (1981), "Transcutaneous Oxygen and Carbon Dioxide Monitoring, Use in Adult Surgical Patients in an Intensive Care Unit", Arch. Surg. Vol. 116, 1193-1196.

73) Schmitz J. E., Lotz P., Bock K. H., Fisseler A., Ahnefeld F. W., (1978), "Auswirkungen des Flunitrazepam auf die Atmung", in "Rohypnol (Flunitrazepam), Pharmakologische Grundlagen - Klinische Anwendung", Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie Bd. 17, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.

74) Schulte-Steinberg O., (1978), "Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam in Kombination mit Regionalanästhesie" in "Rohypnol (Flunitrazepam), Pharmakologische Grundlagen - Klinische Anwendung", Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie Bd. 17, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York.

75) Severinghaus J. W., Stafford M., Bradley A. F., (1978), "Tc pCO₂ elektrode design, calibration and temperatur gradient problems", Acta. Anaesthesiol. Scand. Suppl. 68, 118-122.

76) Siggaard-Andersen O., Engel K., Jorgensen K., Astrup A., (1960), "A micro method for the determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood", Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 172.

77) Smalhout B., (1980), "Die Bedeutung der capnographischen Überwachung bei der Allgemeinnarkose", Gould Godart Inc., P.O. Box 73, 3720 AB Bilthoven, Netherlands.

78) Sunder-Plasmann L., McQmer K., Becker H.M., (1981), "Tissue pO₂ and Transcutaneous pO₂ as Guidelines in Experimental and Clinical Drug Evaluation", Angiology Research Foundation, 686-698.

79) Suekind M., Bruce R. A., McDowell M. E., (1961), "Normal variations in end-tidal-air and arterial blood carbon dioxide and oxygen tension during moderate exercise", J. Appl. Physiol. 3, 282.

80) Suttman H., (1980), "Benzodiazepine in der Anästhesie", in "Lormetazepam, Noctamid (R)", Anaesthesiologie und Intensivmedizin Bd. 133, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.

81) Suttman H., Doenicke A., (1980), "Leitfaden für klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Prüfung von Benzodiazepinderivaten für anaesthesiologische Zwecke an Probanden und Patienten", in "Lormetazepam, Noctamid (R)", Anaesthesiologie und Intensivmedizin Bd. 133, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.

- 82) Suttman H., Doenicke A., Sohler W., Hiebl R., (1980), "Blutgasveränderungen nach Gabe von Lormetazepam und Flunitrazepam" in "Lormetazepam, Noctamid (R)", Anaesthesiologie und Intensivmedizin Bd. 133, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- 83) Tremper K. K., Shoemaker W. C., (1981), "Transcutaneous oxygen monitoring of critically ill adults, with and without low flow shock", Crit. Care Med. Vol. 9, No. 10, 706-709.
- 84) Tremper K. K., Shoemaker W. C., Shippy C. R., Nolan L. S., (1981), "Transcutaneous PCO₂ monitoring on adult patients in the ICU and the operating room", Crit. Care Med. Vol. 9, No. 10, 752-755.
- 85) Voigt E., Schorer R., (1978), "Ein neuer CO₂-Analyser zur Beatmungsüberwachung", Anaesthesist 27, 140-142.
- 86) Voigt E., (1978), "Notwendigkeit der endexpiratorischen CO₂-Kontrolle während laparoskopischer Sterilisation in Allgemeinnarkose mit kontrollierter Beatmung", Anaesthesist 27, 219-222.
- 87) Vulterini S., Bianco M. R., Pellicciotti L., Galmacci G., (1973), "Importanza dell'indagine capnografica nello studio dell'insufficienza ventilatoria", Res Medicae, N. 10, Fatebenefratelli, Milano.
- 88) Weidler B., Hempelmann G., (1983), "Intravenous Use of Benzodiazepins", in Costa E., "The Benzodiazepins: From Molecular Biology to Clinical Practice", Raven Press, New York, 349-357.
- 89) Wimberley P. D. et al., (1983), "Transcutaneous and Capillary pO₂ and pCO₂ Measurements in Healthy Adults", Clin. Chem. Vol. 29, No. 8, 1471-1473.

DANKSAGUNG:

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. A. Doenicke für die Überlassung des Themas und für die uneingeschränkten Arbeitsmöglichkeiten in seinem Labor.

Den Herrn Dr. med. Dipl. Ing. G. Juhl und H. Suttman danke ich für ihre Hilfe bei allen auftretenden Problemen.

Herrn Dipl. Ing. H. Ebentheuer danke ich für seine Assistenz bei der EDV-Verarbeitung.

TABELLARISCHER LEBENS LAUF:

=====

Name / Vorname	Schneider Jörg-Elmer
geboren am / in	01.04.57 Köln-Lindenthal
Eltern Vater	Schneider Wilfried Diplomingenieur
Mutter	Schneider Liselotte Hausfrau
Schulausbildung	1963 - 67 Volksschule Starnberg 1967 - 77 Gymnasium Starnberg Abiturzeugnis vom 24.6.77
Studium	Vorklinisches Studium: Studienjahr 77/78 - Studienjahr 79/80 Universität Padua/Italien Klinisches Studium: Sommersemester '81 - Wintersemester 84/85 Ludwig-Maximilians-Universität München Approbationsurkunde vom 20.4.85
Assistenzertätigkeit	1986 Krankenhaus München-Neuperlach seit 1987 Krankenhaus München-Harlaching

